

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial



**MEJORÍA DEL CONTROL METABÓLICO EN
DIABÉTICOS TIPO 2 TRAS RECIBIR
TRATAMIENTO PERIODONTAL CONVENCIONAL**

**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTOR POR**

Ana Belén Navarro Sánchez

Bajo la dirección del Doctor:

Antonio Bascones Martínez

Madrid, 2004

ISBN: 84-669-2624-0

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA BUCOFACIAL



**MEJORÍA DEL CONTROL METABÓLICO EN
DIABÉTICOS TIPO 2 TRAS RECIBIR
TRATAMIENTO PERIODONTAL CONVENCIONAL**

**TESIS DOCTORAL:
ANA BELÉN NAVARRO SÁNCHEZ**

**DIRECTOR:
Dr. ANTONIO BASCONES MARTÍNEZ**

Madrid, 2004



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**D. ANTONIO BASCONES MARTÍNEZ, CATEDRÁTICO Y
DIRECTOR DEL MÁSTER DE PERIODONCIA DE LA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE DE MADRID**

CERTIFICA:

Que el presente trabajo titulado "**MEJORÍA DEL CONTROL METABÓLICO EN
DIABÉTICOS TIPO 2 TRAS RECIBIR TRATAMIENTO PERIODONTAL
CONVENCIONAL**" ha sido realizado bajo mi dirección por DÑA. **ANA BELÉN
NAVARRO SÁNCHEZ**, y reúne en mi criterio los requisitos y méritos para optar al
grado de Doctor en Odontología por la Universidad Complutense de Madrid.

Y para que así conste a los efectos oportunos expido el presente certificado en Madrid a
dos de Abril de 2004.

DIRECTOR DE LA TESIS

Fdo. Antonio Bascones Martínez



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLÓGIA

**D. VICTORIANO SERRANO CUENCA, DIRECTOR DEL
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA III DE LA FACULTAD
DE ODONTOLÓGIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE
MADRID**

CERTIFICA:

Que el consejo del Departamento de Estomatología III acordó en su reunión en la fecha abajo reseñada, que el trabajo de investigación titulado "**MEJORÍA DEL CONTROL METABÓLICO EN DIABÉTICOS TIPO 2 TRAS RECIBIR TRATAMIENTO PERIODONTAL CONVENCIONAL**", realizado por la licenciada en Odontología Dña. Ana Belén Navarro Sánchez, y bajo la dirección del Profesor Doctor Antonio Bascones Martínez, reúne todas y cada una de las consideraciones exigidas por normas y ley para su lectura, enjuiciamiento y valoración a fin de obtener el grado de Doctor.

Madrid a de de 2004

Fdo. Prof. Dr. Victoriano Serrano Cuenca

Dedicada a una familia excepcional, cuya filosofía de vida intento imitar

A mis padres, Juan y Ana

A mis hermanos, Juan, Javier, Rafael e Irene

A Juani

Gracias por serlo y por confiar siempre en mí

Pocas personas se dan cuenta de lo que significa la misión del dentista. Sin embargo, esta profesión requiere conocimientos y experiencias, que tienen de ciencia y arte. Demanda tacto, intuición y delicadeza psicológica, a fin de lograr el arte de la persuasión y la autoridad moral necesarias para anticiparse a los temores instintivos y las dudas del paciente, y vencerlas.

"Necesitáis paciencia y resistencia física, pues, debéis mantener un esfuerzo continuado de todos vuestros nervios, de vuestro cuerpo, de vuestra mente, de vuestra voluntad y de vuestra sensibilidad".

"Siempre de pie, a menudo en una actitud forzada, vuestros ojos deben rendir al máximo de su visión; vuestras manos, siempre ocupadas, deben mantener una flexibilidad que permita manipular varios instrumentos a la vez; mientras cada movimiento es impedido por reflejos y reacciones del paciente, que no siempre se pueden prevenir".

"En todo este tiempo debéis permanecer imperturbables, tranquilos, corteses y llenos de caridad".

Su Santidad Pio XII

Agradecimientos...

Al Dr. Antonio Bascones Martínez, Catedrático del Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial y Director del Máster de Periodoncia de la Universidad Complutense de Madrid, por abrirme las puertas de su despacho animándome a que las cruzara. Gracias por brindarme esta oportunidad profesional y ayudarme a ser lo que pretendía dándome valor para empezar. Gracias por convencerme y apoyarme a entrar en esta gran aventura madrileña. Ha llevado mucho tiempo pero finalmente creo que ha merecido la pena...

Al Departamento de Estomatología III de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid por aceptar la presentación de la presente Tesis.

A la Dra. Pilar Manzano Arroyo del Servicio de Endocrinología, Hospital Puerta de Hierro, por ofrecerme su consulta con gran generosidad cuando había perdido la esperanza, sin su colaboración este proyecto no se hubiera podido concluir. Gracias por su sabia complicidad y por permitirme estudiar y cuidar de sus pacientes.

Al Dr. Hermenegildo de la Calle del Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal, por ponerme en contacto con la Dra. Pilar Manzano Arroyo.

Al Dr. Jesús Escribano San Germán, Jefe del Servicio de Laboratorio, Instituto de Cardiología de Madrid, y a toda su plantilla, por su contribución al desarrollo y finalización de esta Tesis.

A todo el profesorado del Máster de Periodoncia de la Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid, quienes han contribuido de forma decisiva a mi formación en esta especialidad.

A mis compañeros del Máster de Periodoncia, particularmente a Ricardo Faria Almeida y Eva María Rosa Vazquez, gracias por vuestra colaboración y vuestra amistad, habéis sido un ancla firme en tiempos turbulentos y me habéis ayudado a resistir.

A todo el personal auxiliar de la Facultad, y especialmente a Isabel y Tomás por su reiterada y permanente ayuda, por su paciencia y su cariño, siempre bien dispuestos a facilitarme la tarea en clínica con los pacientes.

A Itziar González Benítez y Ana O'Connor de la Oliva del Laboratorio de Microbiología Oral, Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid, porque irrumpí y me dejaron entrar. Gracias por vuestra generosa ayuda, sentido del humor y de la amistad incondicional, sin saberlo me ayudasteis mucho en los momentos de apagón.

Al Dr. Jorge Gamonal Aravena de la Facultad de Odontología, Universidad de Chile, por su importante colaboración desde el otro lado del mundo con el análisis inmunológico y su valioso aporte en el cálculo de la concentración de las citoquinas.

A la Dra. Carmen Bravo Llatas del Centro de Proceso de Datos, Servicio Informático de Apoyo a la Docencia e Investigación de la Universidad Complutense de Madrid, por su estrecha colaboración y su paciencia con el análisis estadístico de los datos.

A los Laboratorios Dentaïd, S.A., Cerdanyola, España, en la persona de Pedro Quintana Cortijo, por su apoyo técnico al proporcionarme el material imprescindible para motivar a los pacientes a mantener una buena salud oral.

A Dios, mi guía y la fuente de mi fortaleza. A mi familia y a mis amigos, mi razón de ser y mi inspiración para luchar, por aguantarme y apoyarme en esta etapa monotemática esperando pacientemente a que sacara este proyecto adelante, gracias de corazón por navegar conmigo en esta odisea.

Y por último, no por ello menos importante, mil gracias a todos los pacientes que creyeron en mi profesionalidad aceptando participar en la presente investigación y facilitándome en gran medida el trabajo aquí desarrollado.

No se si he logrado hacerlo bien, no ha sido fácil, pero he puesto el corazón y estoy contenta...

ÍNDICE

	Página
<u>I. INTRODUCCIÓN</u>	1
<u>1.- Páncreas endocrino</u>	2
1.1.- Recuerdo anatómico e histológico	2
1.2.- Hormonas pancreáticas	3
1.2.1.- Glucagón	3
1.2.2.- GLP-1 (Glucagon-like peptide-1)	4
1.2.3.- Polipéptido amiloide de los islotes	5
1.2.4.- Insulina	6
1.2.5.- Somatostatina	6
1.2.6.- Polipéptido pancreático	6
1.3.- Hormona insulina	7
1.3.1.- Síntesis y secreción	8
1.3.2.- Circulación y distribución	8
1.3.3.- Acciones biológicas	9
1.3.4.- Transporte de glucosa	10
1.3.5.- Mecanismo de acción. Receptores de insulina	10
1.3.6.- Resistencia a la insulina	12
<u>2.- Diabetes mellitus</u>	14
2.1.- Concepto	14
2.2.- Epidemiología	14
2.3.- Clínica	16
2.3.1.- Síntomas cardinales	16
2.3.2.- Manifestaciones orales	17
2.3.3.- Complicaciones	18
2.4.- Diagnóstico	23
2.5.- Clasificación	26
2.6.- Etiopatogenia de la diabetes mellitus Tipo 2	30
2.7.- Tratamiento de la diabetes mellitus Tipo 2	37
2.7.1.- Dieta	38
2.7.2.- Ejercicio físico	38
2.7.3.- Tratamiento farmacológico y/u hormonal	39
2.8.- Valor de la hemoglobina glicosilada	41

	Indice
3.- Periodontitis	44
3.1.- Concepto	44
3.2.- Diagnóstico	44
3.3.- Clasificación	44
3.4.- Modelo de patogénesis	45
3.4.1.- Etiología microbiana	47
3.4.2.- Respuesta inmuno-inflamatoria del hospedador	49
3.4.3.- Factores de riesgo (“modificadores de la enfermedad”)	52
3.5.- Periodontitis e inflamación	54
3.5.1.- Efectos locales	54
3.5.2.- Efectos sistémicos	54
3.6.- Periodontitis y susceptibilidad de enfermedad sistémica	57
3.7.- Periodontitis como factor de riesgo para la diabetes	58
4.- Diabetes y Periodontitis	60
4.1.- Asociaciones epidemiológicas	60
4.2.- Patogenia de una relación bidireccional	69
4.2.1.- Productos finales de glicosilación avanzada (AGEs)	69
4.2.2.- Efectos de la diabetes sobre el periodonto	72
4.2.3.- Mecanismos propuestos para explicar esta interacción	76
4.2.4.- Periodontitis: sus efectos sobre el control glucémico	85
4.3.- Tratamiento periodontal en diabéticos	88
4.3.1.- Estudios que evalúan la respuesta de cicatrización	88
4.3.2.- Estudios que evalúan el efecto del tratamiento periodontal sobre el control metabólico en diabéticos	89
<u>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</u>	98
<u>III. MATERIAL Y MÉTODO</u>	100
1.- Población de estudio	101
2.- Grupos de estudio	102
3.- Diseño experimental	102
4.- Plan de trabajo	103
5.- Estudio clínico periodontal	107

	Indice
6.- Estudio bioquímico inmunológico	108
7.- Estudio analítico sanguíneo	112
8.- Análisis estadístico de los datos	113
<u>IV. RESULTADOS</u>	116
1.- Descripción de la población de estudio	117
2.- Respuesta clínica periodontal	122
2.1.- Índice de placa	122
2.2.- Índice de sangrado al sondaje	124
2.3.- Distribución de las bolsas periodontales	126
2.4.- Profundidad de sondaje (PS)	129
2.5.- Recesión gingival	133
2.6.- Nivel clínico de inserción periodontal (NI)	137
2.7.- Movilidad dentaria	141
3.- Respuesta inmunológica	143
3.1.- Volumen total de fluido gingival crevicular (FGC)	143
3.2.- Concentración de citoquina IL-1 β en FGC	145
3.3.- Concentración de citoquina TNF- α en FGC	147
4.- Respuesta metabólica	149
4.1.- Glucemia en ayunas	149
4.2.- HbA _{1C}	149
<u>V. DISCUSIÓN</u>	151
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	180
<u>VII. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN PARA PROYECTOS FUTUROS</u>	182
<u>VIII. BIBLIOGRAFÍA</u>	186
<u>IX. ABREVIATURAS</u>	205

TÍTULO:

“MEJORÍA DEL CONTROL METABÓLICO EN DIABÉTICOS TIPO 2 TRAS RECIBIR TRATAMIENTO PERIODONTAL CONVENCIONAL”

RESUMEN:

El estudio propuesto es un estudio de intervención clínico longitudinal prospectivo paralelo comparativo entre dos poblaciones de individuos afectados de periodontitis crónica generalizada moderada para tratar de dar respuesta a los siguientes interrogantes: ¿Es el tratamiento periodontal convencional igual de eficaz en pacientes diabéticos tipo 2 que en individuos sanos? ¿tiene dicho tratamiento periodontal efecto sobre el control metabólico de los individuos diabéticos?

El primer objetivo es valorar la eficacia del tratamiento periodontal no quirúrgico a nivel local, es decir, evaluar la respuesta clínica e inmunológica de los tejidos periodontales para demostrar una mejoría en los signos y síntomas asociados a la enfermedad periodontal. Como segundo objetivo trata de evaluar el efecto del tratamiento periodontal sobre el control metabólico valorando la respuesta metabólica mediante la determinación de la glucemia basal y el valor de la HbA_{1C}.

Tras seleccionar los dos grupos de estudio, se les realiza en primer lugar el examen inicial. Este examen inicial incluye un estudio clínico periodontal completo y un estudio bioquímico del fluido gingival cervicular. Completado el examen inicial se lleva a cabo el tratamiento periodontal convencional. Más tarde los pacientes son monitorizados durante dos visitas de mantenimiento.

Los resultados demuestran como el tratamiento periodontal no quirúrgico consigue mejorar la condición periodontal en ambos grupos de estudio señalando además que su evolución durante el periodo de monitorización es estable y muy similar. Se observa una mejoría significativa a los 3 y 6 meses, definida como: reducción del % de localizaciones con placa y sangrado, reducción del % de bolsas periodontales ≥ 4 mm, reducción de la PS, ganancia de inserción clínica y reducción de la movilidad dentaria, así como reducciones significativas de las tres variables bioquímicas evaluadas (volumen total de FGC y concentración de las citoquinas IL-1 β y TNF- α).

El principal hallazgo del estudio apoya la hipótesis de que la periodontitis es un factor de riesgo para la diabetes al indicar que la eliminación de la infección periodontal en pacientes con diabetes Tipo 2 no sólo conduce a una mejoría de su estado periodontal sino también conlleva una mejoría de su control metabólico.

PALABRAS CLAVE:

diabetes mellitus, periodontitis, citoquinas

ABSTRACT:

The study proposed is a prospective parallel clinical study comparing two groups of individuals with moderate generalized chronic periodontitis in order to answer the following questions: Is periodontal treatment so effective in type 2 diabetes patients as in healthy controls? Can treatment of periodontal infection contribute to management of metabolic control in subjects with type 2 diabetes?

The purpose is to determine the efficiency of non-surgical periodontal therapy at local level, that is, assess clinical and immunological periodontal tissue response to demonstrate an improvement in signs and symptoms associated with periodontal disease. A second aim is to examine the effect of periodontal therapy on glycemic control monitoring two analytical parameters: fasting blood glucose and glycosylated hemoglobin.

After selection, both groups receive the baseline examination. This examination includes a complete periodontal clinical study and a biochemical evaluation of gingival crevice fluid. After completion of the pretreatment phase, subgingival scaling and root planning is carried out. Subsequently all subjects continue on the maintenance program, and are re-examined at the 3-month and 6-month visits.

In this study, diabetics and non-diabetics alike responded well after non-surgical therapy. Furthermore their evolution during the monitoring period is stable and very similar. No significant differences can be observed between the diabetics and healthy controls with regard to periodontal healing. At 3 and 6 months the two groups studied exhibit an improvement in clinical and immunological conditions, defined as: low prevalences of sites with supragingival plaque and bleeding on probing, and percentage of pathologic probing pocket depths ≥ 4 mm, reduction in probing depth and dental mobility, and gain in clinical attachment level. In the same way, significant reductions in the three biochemical variables (total volume of gingival crevice fluid and GCF levels of IL-1 β and TNF- α) are found.

This clinical and immunological improvement are accompanied by a significant reduction in levels of glycated haemoglobin in subjects with type 2 diabetes. The main finding here confirms the hypothesis that periodontitis is a risk factor for diabetes.

KEY WORDS:

diabetes mellitus, periodontitis, cytokines

I. INTRODUCCIÓN

1.- PÁNCREAS ENDOCRINO [Jara 2001]**1.1.- RECUERDO ANATÓMICO E HISTOLÓGICO**

El páncreas humano es una glándula alargada, situada detrás del peritoneo, que se extiende desde el marco duodenal hasta el hilio del bazo cruzando por delante de la columna vertebral; se distinguen tres regiones: la cabeza, enmarcada por el duodeno y el cuerpo y la cola, que la prolongan hacia la izquierda.

Es un órgano impar, constituido por dos tipos de células secretoras, relacionadas ambas con el manejo de nutrientes. El 98% del páncreas está constituido por el páncreas exocrino, formado por numerosos conductos y acinis lobulares conectados por tejido conectivo y recubiertos por una delicada cápsula, cuya función es sintetizar, almacenar y secretar al duodeno las enzimas necesarias para la digestión de los alimentos. El 2% restante está constituido por células endocrinas con una importante función metabólica: la síntesis y secreción vía portal de una serie de hormonas. Esta pequeña porción endocrina es de importancia vital en la homeostasis de la glucosa y constituye el páncreas insular formado por los islotes de Langerhans.

Dentro de los islotes se distinguen cuatro tipos celulares: células A o α , células B o β , células D o δ y células PP o F, que presentan una organización tridimensional con un núcleo central de células β rodeado por el resto de las células endocrinas. Las células β funcionan como un sensor energético en general y de la glucemia circulante en particular, lo que les permite integrar simultáneamente señales de nutrientes y moduladores.

El lóbulo posterior del páncreas es irrigado por ramas del tronco celíaco, a través de las arterias gastroduodenal y esplénica, y el lóbulo anterior lo es por ramas de la arteria mesentérica inferior, a través de la arteria pancreático-duodenal inferior. El flujo de la cola del páncreas es dos veces el de la cabeza y cinco veces el del cuerpo del páncreas. La microvascularización de los islotes se realiza mediante una o más arteriolas aferentes que penetran en ellos a través de la capa de células no β , para ramificarse en una densa red capilar en el interior, que rodea las células β . Las arteriolas eferentes pasan a través de la capa heterocelular periférica de células no β , para drenar en venas, que bien desembocan directamente en la vena porta, o bien atraviesan la zona exocrina drenando

en la vena esplénica o mesentérica superior. La vascularización del componente endocrino de la glándula es de cinco a diez veces superior por unidad de volumen que la correspondiente a la porción exocrina, debido a la existencia de un mayor número de capilares dentro del área endocrina. Con frecuencia, cada célula β se encuentra rodeada por dos o más capilares, cuyo endotelio fenestrado permite el paso de moléculas pequeñas, estableciéndose un intercambio rápido de metabolitos y hormonas entre la sangre y el espacio intracelular.

Los islotes de Langerhans se encuentran inervados tanto por el sistema nervioso simpático como por el parasimpático, a través de neuronas colinérgicas, adrenérgicas y peptidérgicas. Ninguno de los tres tipos neuronales sinaptan directamente con las células endocrinas, sino que sus fibras nerviosas finalizan de manera ciega en el espacio pericapilar, próximas a la superficie celular.

1.2.- HORMONAS PANCREÁTICAS

Cada una de las hormonas insulares es capaz de influir en la secreción de las restantes. Así, la insulina suprime la acción del glucagón y el glucagón estimula la secreción de insulina y somatostatina y, cada una de ellas, es capaz de suprimir su propia secreción (acción autocrina).

1.2.1.- GLUCAGÓN

Péptido de 29 aminoácidos sintetizado y segregado por las células A del páncreas endocrino.

La secreción de glucagón está regulada principalmente por nutrientes y hormonas, siendo la glucosa y la insulina los más importantes. La secreción de glucagón e insulina por el páncreas insular depende, en gran medida, de la concentración de glucosa del líquido extracelular. La glucosa tiene un efecto directo en la secreción de glucagón y otro indirecto mediado por insulina. El glucagón aumenta durante el ayuno y el ejercicio, que inducen una caída de la glucemia. Cuando sucede esto, el aumento de glucagón va asociado siempre a una disminución de la insulina. Por el contrario, cuando la glucemia aumenta, la secreción de glucagón se suprime; este efecto está en gran parte mediado por el incremento en la secreción de insulina, inducida a su vez por la hiperglucemia.

La respuesta de las células A a la ingesta de nutrientes depende también de la liberación de hormonas intestinales, unas con acción estimulante (colecistoquina) y otras con acción inhibidora (GLP-1). Otras hormonas, además de las insulares e intestinales, modulan la secreción de glucagón. Las hormonas contrarreguladoras ejercen su acción hiperglucemiante parcial o totalmente, a través del estímulo de la secreción de glucagón.

Por último, existe un control neural mediado por neurotransmisores. La norepinefrina estimula la secreción del glucagón (e inhibe la de insulina) vía receptores α y β .

Las acciones del glucagón tienen lugar fundamentalmente en el hígado y el resultado final es la liberación de la glucosa a sangre. El glucagón induce en el hepatocito una cascada catabólica, ejerciendo acciones opuestas a la insulina a nivel hepático, en cada uno de los siguientes mecanismos expuestos:

- Estimula la glucogenólisis.
- Inhibe la glucogenogénesis.
- Estimula la gluconeogénesis e inhibe la glucólisis.
- Inhibe la lipogénesis.
- Favorece la cetosis.

La secreción coordinada de insulina y glucagón proporciona una defensa frente a las excursiones de la glucemia. La respuesta apropiada de los islotes a las señales reguladoras es la secreción de una mezcla con proporciones idóneas de insulina y glucagón. El mantenimiento de la normoglucemia es una función vital de los islotes para proteger al cerebro contra la hipoglucemia.

Mientras las células A representan entre el 20-25% de un islote normal, pueden alcanzar más del 70% en el paciente diabético. La hiperglucagonemia es un factor cardinal de la diabetes mellitus (DM) mal controlada. La hiperfunción de las células A, característica de la DM Tipo 1, puede ser atribuida a la destrucción de las células B y la concomitante deficiencia de insulina dentro del islote.

1.2.2.- GLP-1 (GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1)

Hormona peptídica que comparte gran analogía con la secuencia primaria del glucagón y que se sintetiza en las células A de los islotes pancreáticos, en células L intestinales y

en el sistema nervioso central y periférico. La mayor parte de GLP-1 circulante procede de las células L intestinales. La pequeña cantidad producida en páncreas parece ser importante en el desarrollo de acciones locales dentro de los islotes.

Realiza sus funciones directamente a través de los receptores específicos distribuidos por distintos tejidos (cerebro, pulmón, estómago, hipotálamo, corazón, intestino, riñón, islotes pancreáticos), e indirectamente a partir del núcleo del tracto solitario y sus ramificaciones viscerales:

- Estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa.
- Participa en la motilidad intestinal.
- Suprime los niveles circulantes de glucagón.
- Interviene, posiblemente, en el desarrollo de la saciedad postingesta.
- Aumenta la captación de glucosa en tejidos periféricos, independiente de la insulina.

Actualmente se está estudiando la posibilidad de utilizar GLP-1 como agente terapéutico en la DM Tipo 2. El hecho de que induzca la síntesis y secreción de insulina, unido a que su actividad es dependiente de la glucosa, indica que pueda aportar alguna ventaja sobre el grupo de las sulfonilureas. Además disminuye los niveles de glucagón, retrasando el vaciado gástrico, reduce la ingesta alimentaria y puede aumentar la sensibilidad a la insulina y favorecer la neogénesis de las células β . El problema se centra en su corta vida media, condicionada por la acción rápida de una enzima.

1.2.3.- POLIPÉPTIDO AMILOIDE DE LOS ISLOTES

Péptido secretado por células B de los islotes en respuesta a glucosa o arginina. Amilina e insulina se secretan en respuesta al mismo estímulo teniendo los mismos picos de liberación pero con efectos opuestos sobre el metabolismo de los carbohidratos.

La amilina parece desempeñar un papel importante en la homeostasis de la glucosa, neutralizando los efectos de la insulina:

- Inhibe la captación de glucosa en músculo esquelético mediada por insulina.
- Inhibe la síntesis de glucógeno en músculo esquelético.
- Estimula la liberación de glucosa desde el glucógeno almacenado en hígado y músculo esquelético.
- Aumenta la producción de glucosa y su liberación.
- Eleva la glucemia y el lactato en ayunas.

1.2.4.- INSULINA

Le dedicaremos más adelante un apartado. (**ver pág. 7**)

1.2.5.- SOMATOSTATINA

Péptido sintetizado y segregado por las células D del páncreas endocrino (representan el 5-10% de las células insulares). La somatostatina circula en el plasma preferentemente en dos formas: SS14 (péptido de 14 aminoácidos) y SS28 (SS14 con una extensión de 14 aminoácidos en el segmento N-terminal). SS28 tiene muchas de las acciones de la SS14, pero difiere en potencia y en distribución.

La somatostatina tiene un amplio espectro de acciones inhibitoras y se encuentra ampliamente distribuida en los tejidos, incluido el hipotálamo, otras áreas del sistema nervioso central, el páncreas y el aparato digestivo:

- Inhibe la secreción de la hormona de crecimiento (GH) y de la hormona estimulante del tiroides o tirotrófina (TSH) en la hipófisis.
- Inhibe la secreción de gastrina, VIP, motilina, neurotensina, GIP y ácido en el tracto gastrointestinal.
- Inhibe la absorción de calcio, glucosa, aminoácidos y triglicéridos en el intestino delgado.
- Inhibe el vaciamiento gástrico y disminuye la motilidad intestinal.
- Disminuye el flujo sanguíneo en arterias mesentéricas y celiacas.
- Produce vasoconstricción esplácnica.

1.2.6.- POLIPÉPTIDO PANCREÁTICO

Péptido de 36 aminoácidos secretado por las células PP o F del islote, más abundantes en la cabeza del páncreas, en la zona más próxima al duodeno. Deriva de un precursor o propolipéptido pancreático, que da también origen a un segundo péptido cosecretor, el icosapéptido, del que no se ha descrito ninguna actividad biológica. También se sintetiza fuera del páncreas (en íleon terminal, colon, recto y sistemas central y periférico).

Sus funciones biológicas no están bien caracterizadas en humanos, pero parecen consistir en la regulación de la función gastrointestinal, mediante su influencia, tanto sobre la secreción pancreática exocrina, como sobre el vaciamiento de la vesícula biliar.

1.3.- HORMONA INSULINA

Hormona endocrina de origen pancreático secretada por las células β de los islotes de Langerhans. Su secreción se eleva en los momentos postprandiales para compensar el efecto hiperglucemiante de la ingesta permitiendo el paso a las células de la mayor parte de la glucosa que éstas utilizan para su metabolismo energético (la cantidad de glucosa que puede pasar a las células por difusión es muy escasa).

El metabolismo de los hidratos de carbono es uno de los ciclos metabólicos más importantes del organismo ya que la utilización de estos nutrientes es la ruta energética más importante. Este metabolismo está controlado por múltiples hormonas, entre ellas la insulina juega un papel fundamental.

La trascendencia médica de esta molécula reside en que es responsable directa o indirectamente de diversas patologías que, en su conjunto, afectan a un elevado porcentaje de la población. Así, la diabetes es consecuencia de una deficiencia absoluta o relativa de insulina. Más recientemente, la descripción del fenómeno de resistencia a la insulina (RI), y la hiperinsulinemia compensadora que conlleva, permite incluir entre las enfermedades relacionadas con la insulina algunas formas de hipertensión arterial, la obesidad androide, la arteriosclerosis o alteraciones de la coagulación, entre otras; a todas ellas se las considera diversas manifestaciones de un mismo problema, un estado de RI, y se las engloba en el llamado “Síndrome X, Síndrome plurimetabólico o Síndrome de resistencia a la insulina”.

Los seres humanos ingerimos alimento de forma intermitente, pero gastamos energía de forma continua. La homeostasis del combustible metabólico durante la alternancia diaria de abundancia (comidas) y escasez (ayuno interprandial) es el resultado de complejas interacciones neurológicas, endocrinas y humorales. En estos procesos la insulina desempeña un papel fundamental.

Uno de los combustibles cuya homeostasis debe ser controlada más estrictamente es la glucosa. En condiciones fisiológicas, la cifra de glucemia se mantiene entre un estrecho margen, a pesar de los periodos de ayuno o la ingestión de hidratos de carbono.

El descenso de este valor es crítico, ya que el tejido nervioso depende casi en exclusiva de la glucosa como combustible y los sistemas de control deben garantizar que la glucemia no descienda por debajo de ciertos niveles. Algunas hormonas y catecolaminas, en especial, el glucagón y la adrenalina, tienen esta responsabilidad, por ello son hiperglucemiantes.

El valor superior de la glucemia tampoco debe sobrepasarse. Hoy sabemos que un exceso de glucemia, mantenido durante un cierto tiempo, aumenta la glicosilación de proteínas y altera la función de importantes enzimas y sistemas de transporte. El control de este valor superior de la glucemia es misión casi exclusiva de la insulina.

1.3.1.- SÍNTESIS Y SECRECIÓN

La insulina se sintetiza en el núcleo de las células β de los islotes pancreáticos como una sola cadena polipeptídica: la preproinsulina. Esta proteína se encierra en microvesículas en las cisternas del retículo endoplásmico, donde sufre algunas modificaciones en su estructura, como el plegamiento de la cadena y la formación de puentes disulfuro. Se forma así la molécula de proinsulina que se transporta al aparato de Golgi, donde se empaqueta en gránulos de secreción.

Durante la maduración de estos gránulos, la proinsulina es atacada por enzimas proteolíticas que liberan la molécula de insulina y el péptido C. Estos gránulos, que contienen cantidades equimolares de insulina y péptido C, además de una pequeña proporción de proinsulina sin modificar, son exprimidos por un complejo sistema de microtúbulos y microfilamentos hacia la periferia de las células β . Cuando se fusiona la membrana del gránulo con la membrana celular, se disuelven ambas en el punto de contacto y se produce la exocitosis del contenido del gránulo.

1.3.2.- CIRCULACIÓN Y DISTRIBUCIÓN

La secreción de insulina se produce de manera pulsátil y cíclica. Cada minuto, el páncreas lanza a la circulación portal unas 60 mU de insulina. Esta insulina se tiene que distribuir en el flujo portal, que es de unos 1500 mL/min, es decir, la concentración de insulina que alcanza el hígado es de 40 mU/L. El hígado retiene un 40% de la insulina que le llega y deja escapar a la circulación general unas 36 mU/min. La insulina se diluye en la circulación, que tiene un flujo global de 6000 mL/min, con lo que la concentración de insulina en plasma es de 6 mU/L. Esta insulina, antes de llegar a las

células sobre las que actúa, sufre otra dilución, cuando abandona el lecho capilar y se diluye en el líquido intersticial. Gran parte de la insulina se degrada en las propias células sobre las que actúa. Otra fracción de la insulina secretada se pierde por filtración renal y posterior degradación en las células tubulares renales.

1.3.3.- ACCIONES BIOLÓGICAS

La insulina ejerce acciones muy variadas y complejas. Además, sus acciones pueden clasificarse según el tiempo que necesita la hormona para ejercerlas:

- Acciones rápidas, que se ejercen en segundos, como la estimulación de la entrada de glucosa, aminoácidos y potasio a las células.
- Acciones intermedias, que se ejercen en minutos, como la estimulación de la síntesis proteica, inhibición de la proteólisis, estimulación de la síntesis de triglicéridos o regulación del metabolismo del glucógeno.
- Acciones lentas, que se ejercen en horas, como sus acciones a nivel del material genético de determinadas células, que permite el aumento de ARN_m para determinadas enzimas.

En el hígado, la insulina estimula la utilización de glucosa favoreciendo así la síntesis de glucógeno y reduciendo la gluconeogénesis, de lo que resulta una reducción de la salida de glucosa desde el hígado. Estimula la síntesis de proteínas y de lípidos e inhibe la formación de cuerpos cetónicos.

A nivel del tejido muscular, la insulina estimula la entrada de glucosa y la síntesis de glucógeno. Favorece la entrada de aminoácidos en la célula y su incorporación a las proteínas, estimula la síntesis e inhibe el catabolismo de proteínas en el músculo. La insulina estimula la captación y utilización de los cuerpos cetónicos por el músculo.

En el tejido adiposo, la insulina estimula la captación y utilización de glucosa por el adipocito. Favorece la captación de ácidos grasos al estimular a la enzima lipoproteín-lipasa, que degrada los triglicéridos contenidos en las lipoproteínas. Estimula la síntesis de triglicéridos e inhibe los procesos de lipólisis, por lo que se favorece la acumulación de grasa en los adipocitos.

La insulina estimula la entrada de potasio en las células pudiendo desencadenar un descenso del potasio extracelular. Realmente además de la hiperglucemia, la segunda indicación clínica para administrar insulina es la hiperpotasemia.

1.3.4.- TRANSPORTE DE GLUCOSA

Hay dos modelos fundamentales de transporte de glucosa al interior celular. Uno es el transporte activo secundario asociado al transporte de sodio, que es el que proporciona la energía necesaria. Este transporte es característico de las células intestinales y las del túbulo renal. Se han descrito dos transportadores: SGLT-1 y SGLT-2 (Sodium dependent Glucose Transporters).

El resto de las células utiliza sistemas de transporte mediante difusión facilitada. Las células que dependen de la insulina para captar glucosa contienen en su citoplasma moléculas transportadoras de glucosa (GLUT). Así por ejemplo, el GLUT-4, localizado a nivel del músculo esquelético, tejido cardíaco y adiposo, y otros tejidos, permite la captación de glucosa estimulada por la insulina. En presencia de insulina se estimula el movimiento de estos transportadores desde los microsomas hasta la membrana celular y su fosforilación. Cuando cesa la acción de la insulina, los transportadores penetran de nuevo al interior de la célula. En otras células los transportadores siempre están expuestos en la superficie celular en una proporción determinada para cada tejido.

1.3.5.- MECANISMO DE ACCIÓN. RECEPTORES DE INSULINA

La insulina actúa sobre la membrana celular, uniéndose a un receptor específico presente en la membrana celular de casi todas las células del organismo (excepto las neuronas). El gen del receptor de insulina se localiza en el brazo corto del cromosoma 19.

En condiciones normales, esta interacción ocasiona una serie de reacciones intracelulares (una cascada de fosforilaciones), denominada actividad postreceptora. Estas fosforilaciones dan lugar a cambios en la electrofisiología celular y ponen en funcionamiento los mecanismos transportadores que captan la glucosa del torrente sanguíneo y la introduce al interior de la célula.

El receptor de la insulina es una glicoproteína de unos 400.000 daltons de peso molecular integrada en la membrana celular. Está constituido por dos subunidades, α y β , unidas entre sí por enlaces covalentes de tipo disulfuro. Su vida media es de unas siete horas. (ver Fig. 1)

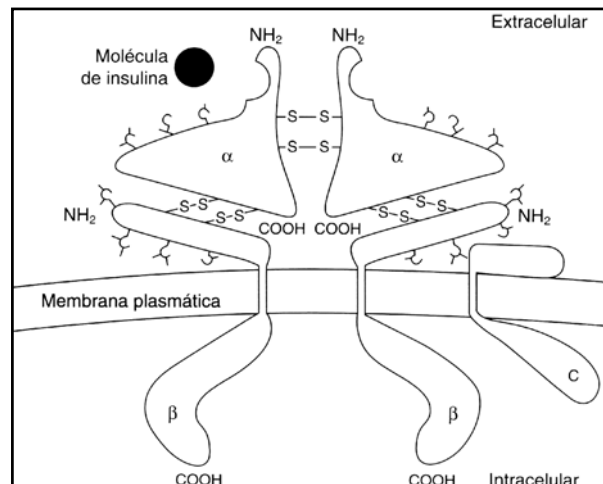


Figura 1

Esquema del receptor de la insulina. [Adaptado de Jara A. *Endocrinología*. Ed. Médica Panamericana, 2001:441-51].

La subunidad α , localizada extracelularmente, se encarga del reconocimiento de la insulina. La subunidad β tiene una porción extracelular y otra intracelular. En la porción intracelular se distinguen cuatro dominios: el yuxtamembranoso (se encarga de unir sustratos y de la fosforilación), el catalítico (se une al ATP), el dominio rico en tirosinas (se encarga de regular la actividad quinasa y de la autofosforilación) y el dominio carboxiloterminale que también puede fosforilarse.

Cuando la insulina se une a la subunidad α , se desencadena un cambio estructural en el receptor y se produce la activación de la tirosínquinasa de la subunidad β , ello ocasiona la transferencia de grupos fosfatos desde el ATP hasta los residuos de tirosina del receptor y la fosforilación de proteínas sustrato intracelulares (IRS), que actúan como segundos mensajeros (IRS-1, IRS-2, IRS-3 e IRS-4). El complejo insulina-receptor penetra en la célula por endocitosis y se destruye en los lisosomas.

Una vez generados los segundos mensajeros se estimula el transporte de la glucosa al interior de la célula. Esta glucosa libre no es almacenada intracelularmente sino que es rápidamente oxidada o transformada en glucógeno.

El número y afinidad de los receptores de la insulina se ve modificado por varios factores, como la propia insulina, el ejercicio físico o la alimentación, entre otros. En presencia de concentraciones elevadas de insulina, la concentración de receptores disminuye. En presencia de concentraciones bajas de insulina, se produce un aumento de su número y/o actividad. El número de receptores por célula aumenta en el ayuno y disminuye en la obesidad y acromegalia. La afinidad de los receptores crece, por ejemplo, en la insuficiencia renal y disminuye ante un exceso de glucocorticoides.

Diversos estudios demuestran que la producción excesiva de TNF- α conlleva que los receptores de insulina se regulen a la baja (down-regulation) disminuyendo su actividad, comportándose esta citoquina como un inhibidor de dicho receptor [Winkler y cols. 1998].

1.3.6.- RESISTENCIA A LA INSULINA

Se conoce bajo esta denominación una situación de insensibilidad de los tejidos a la acción de la insulina. No se conoce con exactitud el mecanismo o mecanismos responsables de esta “sordera” de los receptores a la hormona. Los tejidos mayormente afectados son el hepático, muscular y adiposo [Kahn 1995].

Con frecuencia, el estado de resistencia tisular a la acción de la insulina (RI) se acompaña de una hipersecreción compensadora de insulina, que ocasiona que los valores circulantes de la hormona sean mayores de lo normal (hiperinsulinismo). El páncreas aumenta la producción de insulina en un intento por obligar la entrada de glucosa a la célula.

El diagnóstico preciso de esta alteración sólo puede hacerse en función de la sensibilidad a la insulina. Hay varias posibilidades de evaluar la sensibilidad de los tejidos a la acción de la insulina. Algunos de estos métodos, como por ejemplo el clamp hiperinsulinémico, sólo tienen fines de investigación. Desde un punto de vista práctico, se evalúa la sensibilidad a la insulina mediante las relaciones entre los niveles de insulina y glucosa medidos en plasma bajo diversas condiciones. Se han propuesto diversas fórmulas para definir numéricamente la RI a partir de los datos que se puedan obtener en cualquier test de tolerancia a la glucosa.

Numerosos estudios demuestran asociación del estado de RI y la hiperinsulinemia resultante con diversas alteraciones metabólicas como DM Tipo 2, hipertensión arterial, obesidad, arteriosclerosis e hiperlipidemia [De Fronzo, Ferrannini 1991]. **(ver Fig. 2)**

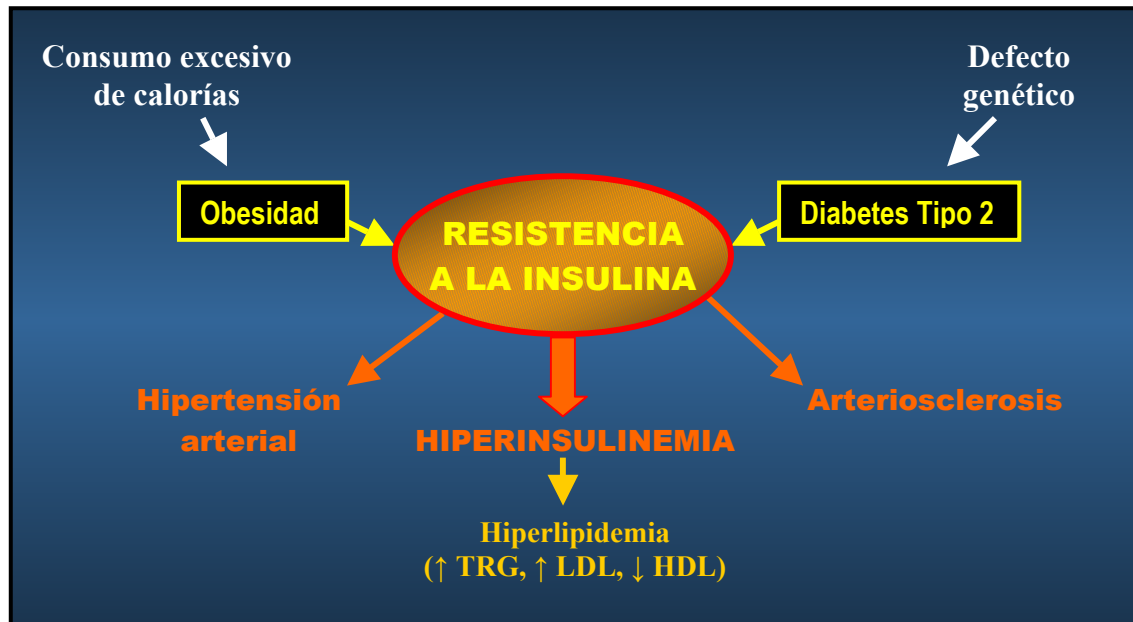


Figura 2

Síndrome de Resistencia a la Insulina. [Adaptado de De Fronzo RA, Ferrannini E. *Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care* 1991;14(3):173-94].

La incapacidad de metabolizar la glucosa puede ocasionar intolerancia a la glucosa y DM; de hecho, la mayor parte de los diabéticos Tipo 2 llegan a desarrollar la enfermedad tras varios años de RI no diagnosticada.

La hiperinsulinemia favorece la hipertensión diastólica (posiblemente por actuación de la insulina a nivel renal y/o incremento de la actividad simpática) y la obesidad, sobre todo, la de tipo androide. También altera el perfil de lípidos plasmáticos (aumento de LDL-colesterol y TRG, y reducción de HDL-colesterol) favoreciendo el desarrollo de arteriosclerosis. Otros efectos de la RI y la hiperinsulinemia resultante son hiperuricemia y alteraciones de la coagulación.

Bajo la denominación de “Síndrome X, Síndrome plurimetabólico o Síndrome de resistencia a la insulina” se engloba a todo este conjunto de alteraciones que pueden tener como causa común el estado de RI. Los mecanismos exactos por los que la RI se asocia con dichas condiciones sistémicas no son bien conocidos.

2.- DIABETES MELLITUS

2.1.- CONCEPTO

En un individuo sano, después de cada comida, los niveles de glucosa en sangre se elevan una vez que los hidratos de carbono de la dieta son fragmentados en la luz del intestino delgado mediante hidrólisis y la glucosa es absorbida pasando al torrente circulatorio. Ese aumento de la glucemia estimula en el páncreas la secreción de insulina. Esta hormona media la captación de glucosa por las células diana disminuyendo así su nivel en plasma.

Este ciclo metabólico se repite después de cada comida. En los pacientes con diabetes mellitus (DM) existe una alteración de este ciclo metabólico.

La DM es un síndrome que se caracteriza por un déficit, relativo o absoluto, de la secreción o utilización de la hormona insulina que conduce a un estado hiperglucémico crónico. La no producción o escasa producción de insulina (déficit insulínico) y/o la insensibilidad de los tejidos a la acción de dicha hormona (estado de RI) son las causas de que la glucosa no pase al compartimento intracelular y se acumule en sangre.

En la DM se produce una alteración en el metabolismo no sólo de los hidratos de carbono sino también de las proteínas y de los lípidos y suele acompañarse del desarrollo de complicaciones sistémicas a largo plazo.

2.2.- EPIDEMIOLOGÍA

La DM es la enfermedad endocrina más común entre la población. Del número total de diabéticos, aproximadamente un 90% se corresponde con DM Tipo 2. La cifra actual de diabéticos en el mundo puede rondar los 115 millones, alrededor de 100 millones de diabéticos son Tipo 2.

La incidencia de DM Tipo 1 en niños ≤ 14 años en los países Nórdicos es la más elevada del mundo, Finlandia va en cabeza en las posiciones. Su variación geográfica es llamativa, va desde un 35.2/100.000 personas/año en Finlandia hasta 0.14 en países orientales como Tailandia. La incidencia más alta después de Finlandia la tiene Cerdeña (30/100.000 personas/año). Es interesante esta alta incidencia en dos

poblaciones como Finlandia y Cerdeña, que no tienen ninguna relación de clima o latitud, lo que indica la importancia que tienen otros factores ambientales. En España se da una incidencia de 14.9/100.000 personas/año.

La DM Tipo 2 tiene una alta frecuencia y es una de las alteraciones endocrinas más comunes, hasta el punto de que afecta a unos 15 millones de americanos [Harris y cols. 1998]. Se estima además que al menos un tercio de individuos afectados de DM Tipo 2 permanecen sin diagnosticar, de los cuales aproximadamente un 20% presentan ya evidencia de complicaciones vasculares [Harris y cols. 1992].

Su incidencia está aumentando de forma espectacular en las últimas décadas. Estamos asistiendo a una auténtica epidemia global de DM Tipo 2, con previsiones cara al futuro que arrojan cifras escalofrantes. Las previsiones recientes del Instituto Internacional de Diabetes estiman que alrededor de 220 millones de personas padecerán esta enfermedad en el año 2010 [King y cols. 1993] [Mealey 1998].

Este incremento podría deberse a diversos factores, como el envejecimiento de la población, la reducción de la tasa de mortalidad de pacientes diabéticos, cambios en los criterios diagnósticos de DM y al aumento en la prevalencia de factores de riesgo que favorecen su presentación (obesidad, consumo de una dieta rica en grasas, sedentarismo, etc.). Se conoce su frecuencia en familias y la mayor concordancia para el desarrollo de la enfermedad en parejas de gemelos univitelinos, lo cual indica una base genética importante, pero es evidente su relación con factores ambientales y de estilo de vida. Incluso estudios más frecuentes la relacionan con retraso del crecimiento durante la vida fetal y bajo peso en el momento del nacimiento.

Existe una gran heterogeneidad y variaciones en la incidencia/prevalencia de la DM Tipo 2 en el mundo, desde la tribu de indios Pima de la Comunidad Indígena del Río Gila en Sacaton, Arizona, que es el grupo étnico con la mayor prevalencia del mundo (> 50% de su población padece DM Tipo 2) [Knowler y cols. 1981], hasta los esquimales que muestran la menor prevalencia mundial. Otra comunidad con elevada prevalencia de DM Tipo 2 es Isla Mauricio, donde el 13% de la población está afectada.

La tribu de indios Pima está siendo estudiada desde un punto de vista epidemiológico por la comunidad científica médica (National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases o NIDDK) desde 1965. El Dr. William Knowler pertenece a este grupo de investigadores y es el jefe de la sección epidemiológica del NIDDK en Arizona. Cada 2 años los sujetos ≥ 5 años son invitados a participar en un examen bianual estandarizado. Este examen bianual incluye la realización de una historia médica, examen físico, test de tolerancia a la glucosa y examen dental (éste se introduce por primera vez en 1983). El examen dental incluye una radiografía panorámica para evaluar la pérdida de hueso alveolar interproximal (mediante la regla modificada de Schei), una exploración de la mucosa oral, el índice dental DMFT (nº dientes con caries, ausentes u obturados) y una exploración periodontal con sonda manual de los dientes correspondientes al índice de Ramfjord para registrar los índices de placa, gingival y cálculo, PS, recesión y NI.

En España se han realizado diversos estudios sobre la prevalencia de DM Tipo 2 y las cifras referidas son muy parecidas en las distintas poblaciones que componen nuestro país. Considerando de mayor interés el realizado en Aragón [*Tamayo-Marco y cols. 1997*], en el que siguiendo los criterios de la OMS se determinó la glucemia en plasma venoso con un test de tolerancia oral a la glucosa y se encontró una prevalencia de DM Tipo 2 diagnosticada de un 3.1%, sin diagnosticar de un 3% e intolerancia a la glucosa de un 7.2%. Se confirma así la existencia de una proporción de casos de DM desconocida de casi un 50%.

2.3.- CLÍNICA

Clásicamente se distinguen una forma aguda y otra lenta. La forma aguda es típica de la DM Tipo 1 especialmente en niños y jóvenes, no siendo infrecuente su comienzo con cetoacidosis grave que necesita ingreso hospitalario urgente. Afortunadamente, cada vez es menos frecuente este comienzo, a causa de un mayor conocimiento y cultura de la población que les hace consultar antes, evitando ese inicio grave. El comienzo lento es típico de la DM Tipo 2 en el adulto.

2.3.1.- SÍNTOMAS CARDINALES

Así se denominan a los 5 síntomas clásicos de la DM. Estos síntomas aparecen como resultado directo de la hiperglucemia y del desequilibrio osmótico resultante:

- **Poliuria:** exceso de orina en las veinticuatro horas del día, por tanto, también de noche, lo que produce alteraciones del sueño y del descanso nocturno. Se origina por la presencia de glucosa en la orina, que debe ser solubilizada, necesitando más agua y aumentando así la diuresis hasta cuatro o seis litros por día.
- **Polidipsia:** exceso de sed. Surge para compensar la poliuria. Produce sequedad de boca y faringe y obliga a beber agua también de noche.
- **Polifagia:** aumento del apetito. Necesidad de comer con más frecuencia de lo habitual, especialmente alimentos hidrocarbonados, con objeto de compensar la pérdida urinaria de glucosa intracelular, que produce sensación de hambre y estimula el centro del apetito.
- **Adelgazamiento:** producido por la ineficacia del metabolismo glucídico, proteico y graso, ante la falta o disminución importante de insulina, es típico en la DM Tipo 1. Sin embargo, en la DM Tipo 2, como aún se posee una reserva importante de insulina (incluso niveles altos), suele haber tendencia a la obesidad, lo que acentúa más el proceso de resistencia insulínica característico de este tipo de DM.
- **Astenia:** malestar general producido por el defecto metabólico generalizado a causa de la falta o ineficaz acción de la insulina, que es la principal hormona anabólica.

Otro síntoma es el prurito, más frecuente en la DM Tipo 2. Está facilitado por la hiperglucemia a nivel cutáneo, y necesita tiempo para su instauración y clínica. Puede ser generalizado, pero es muy frecuente en los genitales femeninos y no responde a medicamentos de aplicación tópica, pero sí al descenso terapéutico de la glucemia.

2.3.2.- MANIFESTACIONES ORALES

La DM tiene un impacto significativo sobre todos los tejidos del organismo, incluidos los de la cavidad oral.

Los estudios señalan que, más que el tipo de DM presente, son la edad de comienzo de la misma, su duración y grado de control, los factores que ejercen una mayor influencia sobre la aparición de alteraciones tanto a nivel oral como sistémico [*American Diabetes Association 1997b*].

Las manifestaciones orales de la DM están en relación con el importante número de lesiones estructurales que induce la enfermedad. No existen lesiones patognomónicas, sin embargo, encontramos un amplio espectro de alteraciones [Silvestre 2002].

Las alteraciones orales más comunes en diabéticos son:

- **Xerostomía:** suele aparecer asociada frecuentemente con hiposialia, síntomas del Síndrome de boca ardiente (disgeusia, parestesia oral, ardor o quemazón bucal, etc), con desarrollo de infecciones oportunistas como candidiasis y/o tumefacción indolora de las glándulas salivares parótidas conocida como sialoadenosis [Sharon y cols. 1985].
- **Caries dental:** los estudios demuestran que los diabéticos mal controlados presentan una mayor incidencia de caries en relación a la población general. Sin embargo, los diabéticos bien controlados presentan una incidencia de caries normal o más baja. Estas diferencias podrían ser debidas en parte a las restricciones dietéticas de carbohidratos, a los hábitos de higiene oral, a las revisiones periódicas al dentista y al grado de control glucémico [Tenovuo y cols. 1986] [Tervonen, Oliver 1993].
- **Líquen plano oral:** en el pasado se llegó a relacionar la DM con el líquen plano y la hipertensión, lo que fue conceptualizado como “Síndrome de Grinspan”. Se han hallado brotes de lesiones de líquen plano en momentos de descompensación metabólica. Aunque existen estudios que sugieren que este tipo de lesión es más una reacción liquenoide a los fármacos para tratar la DM [Bagán y cols. 1992].
- **Mayor susceptibilidad a infecciones orales:** por ejemplo infecciones oportunistas por *Cándida albicans* y enfermedad periodontal [Bartolucci, Parks 1981] [Rees 1994] [Rees 2000]. Las alteraciones estructurales de los tejidos y las alteraciones en la respuesta inmunológica del hospedador explican porque los pacientes diabéticos son más susceptibles a desarrollar infecciones.

2.3.3.- COMPLICACIONES

La DM se asocia a un amplio rango de complicaciones sistémicas que aumentan la morbilidad y mortalidad de los individuos afectados por esta enfermedad. Las principales son: retinopatía, nefropatía, neuropatía periférica, trastornos de la circulación (alteraciones tanto de la microvascularización como de la macrovascularización) y cicatrización retardada de las heridas [Gabit y cols. 2000].

Generalmente se acepta que los pacientes con DM son más susceptibles al desarrollo de infecciones que los pacientes sanos y que una misma infección es más severa en un paciente diabético que en un individuo sano. Sin embargo, en la actualidad no existe suficiente evidencia científica que confirme estas impresiones clínicas.

En la literatura existen numerosos estudios experimentales que señalan que los pacientes diabéticos presentan una respuesta inmune alterada. Otros estudios demuestran como las infecciones agudas agravan el estado de RI (aunque todavía se desconoce el mecanismo molecular) y estudios histológicos indican además la presencia de alteraciones vasculares. En conjunto, todo ello puede contribuir a aumentar su susceptibilidad a las infecciones, sin embargo, no se sabe hasta qué punto estas alteraciones son suficientes clínicamente para predisponer al sujeto diabético a la infección. *Rayfield y cols. 1982* demuestran una correlación directa entre el grado de control metabólico y el número de infecciones agudas.

La periodontitis ha sido reconocida como la sexta complicación asociada a DM [*Löe 1993*]. El informe publicado recientemente por el Comité de Expertos sobre Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus de la Asociación Americana de Diabetes incluye a la enfermedad periodontal en la lista de complicaciones a largo plazo [*American Diabetes Association 2001*].

El desarrollo de estas complicaciones se relaciona con varios factores entre ellos la duración de la DM y su severidad. La historia natural de la DM viene marcada por la de sus complicaciones. La retinopatía puede conducir a ceguera, la nefropatía a insuficiencia renal y la neuropatía periférica puede complicar el pie diabético y originar úlceras tórpidas y amputaciones, pero además también puede afectar al sistema nervioso autónomo, con alteraciones gastrointestinales, cardiovasculares y genitourinarias.

El estado hiperglucémico crónico se correlaciona de forma directa con el alcance de las complicaciones asociadas a DM [*Nathan 1993*]. Clínicamente se ha demostrado que los pacientes diabéticos peor controlados presentan complicaciones con mayor frecuencia. Sin embargo, también existen pacientes mal controlados que no desarrollan complicaciones y pacientes con un excelente control glucémico que presentan complicaciones severas, por tanto, aunque se desconocen en su totalidad los

mecanismos implicados en esta asociación, parece ser que existe un componente genético que determina el impacto de la hiperglucemia en relación al desarrollo de las complicaciones.

En la actualidad se desconoce todavía cuál o cuáles son los responsables directos de la patogénesis de dichas complicaciones, al igual que tampoco se ha determinado si son diferentes los mecanismos involucrados según el tejido afectado.

Existe evidencia científica, tanto en pacientes diabéticos Tipo 1 [*The Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1993*] como en diabéticos Tipo 2 [*Ohkubo y cols. 1995*] [*UK Prospective Diabetes Study Group 1998a,b*], que demuestra como un control glucémico estricto se asocia con un retraso en el desarrollo o una reducción de la progresión de las complicaciones microvasculares. Sin embargo, con un control glucémico riguroso estas complicaciones no son completamente eliminadas y además parece que no tiene un efecto significativo en relación a las complicaciones relacionadas con la macrovascularización (accidentes cerebrovasculares y cardiovasculares).

El estudio más importante realizado con pacientes diabéticos Tipo 1, cuyo propósito es determinar si un control glucémico estricto puede prevenir el desarrollo de complicaciones, se publica en 1993 [*The Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1993*]. Es un ensayo clínico controlado randomizado multicéntrico que tiene comienzo en 1985. Un total de 1.441 pacientes con DM Tipo 1 son monitorizados durante una media de seis años y medio. Su objetivo es comparar los efectos de la terapia intensiva con insulina (bomba externa de insulina o ≥ 3 inyecciones de insulina/día) con los efectos de la terapia insulínica convencional (1-2 inyecciones de insulina/día) en relación al desarrollo o progresión de complicaciones microvasculares. Los resultados del estudio muestran una reducción significativa de la incidencia de complicaciones diabéticas en el grupo de pacientes sometidos a terapia intensiva con insulina al conseguir un mejor control glucémico. Señalan como principal inconveniente un incremento de episodios de hipoglucemia severa en los pacientes que reciben la terapia intensiva, concretamente observan que la incidencia de hipoglucemia severa es 3 veces superior con la terapia intensiva que con la terapia convencional.

Posteriormente, cinco años más tarde, se publican otros dos estudios [UK Prospective Diabetes Study Group 1998a,b] con el mismo propósito pero seleccionando un total de 5.000 individuos diabéticos Tipo 2. Sus resultados también demuestran como al mejorar el control metabólico de estos pacientes se reduce de forma significativa la carga de complicaciones y al mismo tiempo se aumenta la incidencia de hipoglucemia.

Diversos autores plantean la hipótesis de que las consecuencias del establecimiento de un estado hiperglucémico crónico juegan un papel fundamental en el desarrollo de dichas complicaciones [de Castro 1992].

Estas consecuencias pueden ser directas o indirectas.

- **Consecuencias directas de la hiperglucemia:**

1.- Acumulación de sorbitol. La activación de la vía metabólica del sorbitol que conduce finalmente a la síntesis de fructosa, no requiere de la acción de la insulina (la glucosa es reducida a sorbitol mediante la enzima aldosa reductasa), y conlleva la acumulación en los tejidos de este poliol que, por su acción osmótica atrae el agua y los daña. El sorbitol se considera una potente toxina para los tejidos y ha sido implicado en la mayoría de las complicaciones propias de la DM [Robison, Kador, Kinoshita 1983]. De esta forma se explica por ejemplo la desestructuración del cristalino interviniendo este mecanismo en la génesis de la catarata diabética.

2.- Incremento en la producción de diacilglicerol. Esto conlleva la activación de la proteínaquinasa C, especialmente en su isoforma β , que a su vez conduce a la destrucción de las células β del páncreas a través de mecanismos de apoptosis.

3.- Déficit de mioinositol. El mioinositol es una sustancia precisa para la síntesis de los fosfoinositósidos de las membranas que intervienen en los mecanismos de transporte a su través. La reducción del mioinositol puede depender del aumento de sorbitol o sencillamente de la hiperglucemia, ya que la semejanza estructural entre el mioinositol y la glucosa justifica que compitan para ser transportados al interior de la célula. Es posible que este mecanismo intervenga en todos los trastornos funcionales y lesiones de la DM, pero sobre todo en la neuropatía diabética.

Sólo las consecuencias directas de la hiperglucemia no justifican la aparición y el desarrollo de las complicaciones. Todos los cambios metabólicos citados anteriormente son reversibles y aunque están implicados en la patogénesis de las complicaciones asociadas a DM no justifican su característica principal (la memoria hiperglucémica).

El término “memoria hiperglucémica” se refiere a la persistencia o progresión de las alteraciones tisulares inducidas por la hiperglucemia durante periodos posteriores al establecimiento de una homeostasis normal de la glucosa, es decir, tras un estado hiperglucémico prolongado los cambios patológicos irreversibles persisten incluso en ausencia de hiperglucemia. Esto es debido a que la hiperglucemia conlleva además la formación de productos que son estables y, tras circular en el plasma, se acumulan en los tejidos y en las paredes de los vasos sanguíneos. Son conocidos como productos finales de glicosilación avanzada (AGEs) y su formación depende de la concentración de glucosa en sangre y el tiempo, y no son reversibles, por tanto sus niveles no se reducen aunque se corrija la hiperglucemia.

- **Consecuencias indirectas de la hiperglucemia:**

Proceso de oxidación y glicosilación no enzimática. La hiperglucemia, por la ley de acción de masas, promueve la glicosilación de diversas proteínas y lípidos. Este mecanismo es la base de algunas lesiones, sobre todo de las vasculares, tanto de la microangiopatía (ya que las moléculas glicosiladas se depositan en las paredes de los vasos sanguíneos lo que supone reducción de su luz y aumento de su permeabilidad) como de la macroangiopatía diabética (ya que contribuye al desarrollo de placas ateromatosas).

Como resultado de esta interacción a nivel molecular, se forman productos de carácter irreversible, conocidos genéricamente como AGEs, que se acumulan en el plasma y que ejercen sus efectos patogénicos de varios modos [Brownlee 1992] [Brownlee 1994]. Brownlee sugiere que los AGEs juegan un papel fundamental en la patogénesis de las complicaciones asociadas a DM. El autor señala que existen tres mecanismos generales a través de los cuales los AGEs contribuyen a su desarrollo:

- 1.- Los AGES provocan cambios cualitativos y cuantitativos en la estructura y función de la matriz extracelular. Se ha demostrado que los AGEs alteran las propiedades de diversos e importantes componentes de la matriz extracelular como

el colágeno tipo I y IV, la laminina y la vitronectina, afectando distintos procesos biológicos, como por ejemplo la adhesión celular y la proliferación y el desarrollo de la propia matriz.

2.- Los AGEs al interaccionar con receptores celulares específicos presentes en diversas poblaciones celulares alteran su función celular y los niveles de algunos factores solubles (citoquinas, hormonas y radicales libres) desencadenando distintos fenómenos patológicos.

3.- Los AGEs pueden dañar la estructura del ADN y de las proteínas del núcleo celular. Se ha demostrado que pueden dar lugar a mutaciones y alterar la expresión de ciertos genes.

Recientemente se plantea la hipótesis de que además de la hiperglucemia, la hiperlipidemia sea también responsable del deterioro celular y del desarrollo de algunas de las complicaciones asociadas a DM [Iacopino, Cutler 2000]. La hiperlipidemia se manifiesta a menudo como una elevación de las LDL, los TRG y los ácidos grasos libres omega-6. La hiperlipidemia es causada por la interrupción del metabolismo de los ácidos grasos y la acumulación de ácidos grasos poli-insaturados omega-6 que intervienen en la formación de las LDL y los TRG. La conversión de los ácidos grasos poli-insaturados omega-6 en metabolitos activos se reduce porque se inhibe la actividad de la enzima desaturasa 6. Esto provoca una alteración en la estructura de la membrana celular, y como las propiedades fisicoquímicas de la membrana celular están determinadas en gran parte por la naturaleza de los ácidos grasos que constituyen su doble capa de fosfolípidos, esto tiene como consecuencia a su vez, alteración en la función celular.

2.4.- DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos y la clasificación de la DM han ido variando a lo largo de los años de forma paralela a los avances realizados en el conocimiento de su etiopatogenia y de la evolución natural de la enfermedad.

En sus orígenes, el término DM fue puramente descriptivo, agrupándose bajo el mismo un conjunto de síntomas (como la triada poliuria, polidipsia, polifagia y la pérdida de peso). Con el desarrollo de los conocimientos médicos y, en particular, de los

bioquímicos, el diagnóstico adquirió una identidad química más precisa, observándose en primer lugar una elevada eliminación urinaria de glucosa, la cual, como posteriormente se comprobó, se correspondía con el aumento de la concentración de glucosa en sangre.

En la actualidad se sabe que el diagnóstico precoz de la DM es de gran utilidad para la prevención de sus complicaciones, especialmente en la DM Tipo 2 y en la DM Tipo 1 de causa inmune, de comienzo tardío, ya que dichos trastornos se inician con un periodo relativamente asintomático, durante el cual pueden aparecer las citadas complicaciones. Aproximadamente, un 20% de los pacientes a los que se les diagnostica una DM Tipo 2 presentan ya signos de complicaciones crónicas [Charles y cols. 1991].

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En las últimas décadas se han adoptado una serie de criterios internacionales para el diagnóstico de DM que en Estados Unidos fueron desarrollados y publicados por el National Diabetes Data Group en 1979 y refrendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1985 [National Diabetes Data Group 1979] [World Health Organization 1985].

Dichos criterios han sido modificados recientemente (1997) por el Comité de Expertos de la Asociación Americana de Diabetes [American Diabetes Association 1997a], si bien la OMS, que es la autoridad competente en este ámbito, no se pronunció oficialmente hasta 1998 a través de un informe provisional en el cual se recomendaba la reducción del nivel de glucemia plasmática en ayunas a 126 mg/dL con la introducción de una nueva categoría: glucemia en ayunas inapropiada [Alberti, Zimmet 1998].

Actualmente se considera que la DM comporta la existencia de trastornos metabólicos caracterizados por una hiperglucemia inapropiada, la cual origina una enfermedad crónica de tipo microvascular, neuropático y/o macrovascular. La dificultad reside en definir con precisión la cifra de glucemia y de ello se han encargado los distintos grupos mencionados anteriormente, los cuales han concluido que la hiperglucemia inapropiada es aquélla que conduce a la aparición de las complicaciones asociadas a DM. Se eligió la retinopatía como complicación principal, ya que siendo propia de la DM y la más frecuente, es además fácil de cuantificar.

Una glucemia plasmática ≥ 200 mg/dL a las dos horas de la administración de glucosa origina la aparición de retinopatía diabética en el plazo de cinco a diez años y, aunque en 1979 se admitía que dicha cifra podría corresponderse con una glucemia plasmática en ayunas de 140 mg/dL se ha comprobado posteriormente que los valores de una glucemia plasmática en ayunas > 126 mg/dL son equivalentes a la concentración de 200 mg/dL a las dos horas de la administración oral de glucosa y se asocian a la aparición de retinopatía diabética.

Para llegar al diagnóstico de DM son posibles tres vías. Un resultado de diagnóstico positivo utilizando cualquiera de los siguientes criterios debe ser confirmado en una segunda ocasión. Es esencial que el profesional informe siempre del tipo de test que ha utilizado. Actualmente un individuo es considerado como paciente diabético cuando presenta:

- Signos y síntomas cardinales de DM (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso...) + glucemia plasmática casual ≥ 200 mg/dL ó;
- Glucemia plasmática basal o en ayunas ≥ 126 mg/dL ó;
- Glucemia a las 2 horas del test de tolerancia oral a la glucosa (ingesta de 75 gr de glucosa) ≥ 200 mg/dL.

Entendiéndose por glucemia plasmática casual, la determinación del nivel de glucosa en sangre realizada en cualquier momento del día, independientemente del horario de la última comida. Y por glucemia plasmática basal, la determinación realizada tras un periodo de ayuno (ausencia de ingesta calórica no inferior a ocho horas).

Tanto el Comité de Expertos como la OMS reconocen un grupo intermedio de sujetos cuyos valores de glucosa, si bien no reúnen los criterios de DM, son demasiado altos para considerarlos normales. Este grupo se caracteriza por tener valores de glucosa plasmática en ayunas ≥ 110 mg/dL pero < 126 mg/dL (glucemia en ayunas inapropiada), o presentar valores a las 2 horas del test de tolerancia oral a la glucosa ≥ 140 mg/dL pero < 200 mg/dL (intolerancia a la glucosa). Ambas representan categorías intermedias entre una homeostasis normal de la glucosa y DM y son consideradas como factores de riesgo para desarrollar diabetes en un futuro.

Así pues, según los nuevos criterios diagnósticos, encontraríamos las siguientes cuatro categorías de tolerancia a la glucosa (**ver Tabla 1**):

- 1.- Homeostasis normal de la glucosa: glucosa plasmática en ayunas < 110 mg/dL ó; glucemia a las 2 horas en el test de tolerancia < 140 mg/dL.
- 2.- Glucemia en ayunas inapropiada: glucosa plasmática en ayunas \geq 110 mg/dL y < 126 mg/dL.
- 3.- Intolerancia a la glucosa ó tolerancia disminuida a la glucosa: glucemia a las 2 horas en el test de tolerancia oral a la glucosa \geq 140 mg/dL y < 200 mg/dL.
- 4.- Diabetes mellitus: glucosa plasmática en ayunas \geq 126 mg/dL ó; glucemia a las 2 horas en el test de tolerancia oral a la glucosa \geq 200 mg/dL ó; presencia de síntomas cardinales de DM y glucosa plasmática casual \geq 200 mg/dL.

Tabla 1
Categorías de tolerancia a la glucosa [ADA, 1997]

Categoría	Glucemia
Homeostasis normal de la glucosa	En ayunas < 110 mg/dL ó; 2 horas post- test de tolerancia < 140 mg/dL
Glucemia en ayunas inapropiada	En ayunas \geq 110 mg/dL < 126 mg/dL
Intolerancia a la glucosa	2 horas post-test de tolerancia \geq 140 mg/dL < 200 mg/dL
Diabetes mellitus	En ayunas \geq 126 mg/dL ó; 2 horas post-test de tolerancia \geq 200 mg/dL ó; casual \geq 200 mg/dL + clínica

2.5.- CLASIFICACIÓN

La OMS hizo un primer intento de clasificación de la DM en 1964. Posteriormente, en 1979, el National Diabetes Data Group de Estados Unidos y la propia OMS plantearon una clasificación y criterios diagnósticos distintos.

Esta clasificación tenía en cuenta la gran heterogeneidad clínica y etiológica de la DM, la gran diferencia en su prevalencia étnica y fenotípica, la existencia de una diabetes de desarrollo juvenil y con herencia autosómica dominante (DM Tipo MODY) y la diabetes asociada a pancreatitis fibrocálcica que se daba en países tropicales.

Con estos datos la National Diabetes Data Group y la OMS consideraron cinco tipos de diabetes: DM insulino-dependiente (IDDM), DM no insulino-dependiente (NIDDM), DM gestacional, DM relacionada con la malnutrición y otros Tipos específicos de diabetes. En todos estos tipos se podría encontrar hiperglucemia en ayunas o bien hiperglucemia durante un test de tolerancia oral a la glucosa, admitiéndose, además, la categoría de intolerancia a la glucosa [National Diabetes Data Group 1979]. Esta clasificación de 1979 se basaba en una mezcla de manifestaciones clínicas o de requerimientos terapéuticos como, por ejemplo, insulino-dependiente y no insulino-dependiente, o de mecanismos patogénicos, como la DM relacionada con la malnutrición o la DM gestacional.

Posteriormente, la Asociación Americana de Diabetes en 1997 propuso un nuevo sistema de clasificación basado en la etiología del trastorno en lugar del tipo de tratamiento farmacológico utilizado, descartándose los términos “insulino-dependiente” y “no-insulino-dependiente” así como sus acrónimos IDDM y NIDDM [American Diabetes Association 1997a]. Propusieron a cambio los términos Tipo 1 y Tipo 2. Esta nueva clasificación se introdujo para recalcar que las formas de DM no dependen de la necesidad de insulina para su control, de hecho, ambos tipos pueden requerir insulina en alguna etapa de la enfermedad, sino de la patología implicada.

Según esta clasificación, actualmente se reconocen cuatro tipos diferentes de diabetes: DM Tipo 1, DM Tipo 2, DM Gestacional y otros Tipos Específicos (diabetes secundarias al consumo de fármacos, a enfermedades que afecten al páncreas, a endocrinopatías, a infecciones, a trastornos genéticos, etc.). (ver **Tabla 2**)

Tabla 2
Clasificación etiológica de la Diabetes Mellitus [ADA, 1997]

- | | |
|-------------|---|
| I. | Diabetes Mellitus Tipo 1 (destrucción de la célula β que conduce habitualmente a un déficit insulínico absoluto)
A.- De causa inmune
B.- Idiopática |
| II. | Diabetes Mellitus Tipo 2 (puede oscilar entre insulino-resistencia predominantemente con relativo déficit de insulina a predominio del defecto secretorio con insulino-resistencia) |
| III. | Otros Tipos específicos
A.- Defectos genéticos de la función de la célula β
1.- Cromosoma 12, HNF-1 a (previamente MODY 3)
2.- Cromosoma 7, glucoquinasa (previamente MODY 2)
3.- Cromosoma 20, HNF-4 a (previamente MODY 1) |

- 4.- ADN mitocondrial (MIDD)
- 5.- Otros

B.- Defectos genéticos en la acción de la insulina

- 1.- Insulino-resistencia tipo A
- 2.- Leprechaunismo
- 3.- Síndrome de Rabson-Mendenhall
- 4.- Diabetes lipotrófica
- 5.- Otros

C.- Enfermedades del páncreas exocrino

- 1.- Pancreatitis
- 2.- Traumas/pancreatectomía
- 3.- Neoplasias
- 4.- Fibrosis quística
- 5.- Hemocromatosis
- 6.- Pancreatopatía fibrocalcúlosa
- 7.- Otros

D.- Endocrinopatías

- 1.- Acromegalia
- 2.- Síndrome de Cushing
- 3.- Glucagonoma
- 4.- Feocromocitoma
- 5.- Hipertiroidismo
- 6.- Somatostatina
- 7.- Aldosteronoma
- 8.- Otros

E.- Inducida por fármacos o sustancias químicas

- 1.- Vacor
- 2.- Pentamidina
- 3.- Ácido nicotínico
- 4.- Glucocorticoides
- 5.- Hormona tiroidea
- 6.- Diazoside
- 7.- Agonistas β -adrenérgicos
- 8.- Tiacidas
- 9.- Dilantín
- 10.- Interferón α
- 11.- Otros

F.- Infecciones

- 1.- Rubéola congénita
- 2.- Citomegalovirus
- 3.- Otros

G.- Formas frecuentes de diabetes de causa inmune

- 1.- Síndrome del hombre rígido ("Stiff-man")
- 2.- Anticuerpos anti-receptor de insulina
- 3.- Otros

H.- Otros síndromes genéticos a veces asociados con diabetes

- 1.- Síndrome de Down
- 2.- Síndrome de Klinefelter
- 3.- Síndrome de Turner
- 4.- Síndrome de Wolfram
- 5.- Ataxia de Friedreich
- 6.- Corea de Huntington
- 7.- Síndrome de Lawrence-Moon-Bield
- 8.- Distrofia miotónica
- 9.- Porfiria
- 10.- Síndrome de Prader-Willi
- 11.- Otros

IV. Diabetes Mellitus gestacional

Los pacientes con cualquiera de las anteriores formas de DM pueden requerir tratamiento insulínico en algún momento de su enfermedad, pero esto no clasifica por sí mismo al paciente.

En la práctica clínica, la mayoría de los casos de DM pueden encuadrarse en dos grandes grupos (existen otros tipos pero son poco comunes): DM Tipo 1, en la que existe un fallo total de la secreción de insulina y cuya etiología puede ser autoinmune, y DM Tipo 2, en la que se pueden combinar resistencia a la acción de la insulina y defecto de su acción. En este último tipo, lo más importante, es el periodo de tiempo en el que puede pasar inadvertida.

La DM Tipo 1 aparece como consecuencia de la destrucción de las células β del páncreas. Estas células β son destruidas en individuos genéticamente predispuestos expuestos a ciertos eventos que desencadenan una respuesta destructiva de carácter autoinmune, como por ejemplo, una infección vírica. Su comienzo suele ser brusco y repentino. En algunos casos de DM Tipo 1 se desconoce la etiología, pero son insulino pénicos, precisan insulina para su control y en ellos no hay evidencia de autoinmunidad.

La DM Tipo 2 resulta de la producción de moléculas de insulina defectuosas o de una alteración en los receptores celulares para la insulina de los tejidos diana que se conoce como estado de RI. Su comienzo es generalmente gradual. Muchos de estos pacientes son obesos y su obesidad es abdominal, asociándose además con hipertensión arterial, dislipidemia, enfermedad cardiovascular y también con tendencia al desarrollo de complicaciones microvasculares. Es posible que en un futuro en este tipo de DM se identifiquen mecanismos etiopatogénicos hasta ahora desconocidos e incluso trastornos genéticos que permitan una mejor identificación e incluso una clasificación o subclasificación más definitiva.

Con la definición MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young), se describen formas de DM de base genética con una transmisión autosómica dominante. Se trata de un tipo específico de DM que afecta a varios miembros de una familia y, como si se tratara de una enfermedad programada, todos los miembros inician la clínica de la enfermedad o

el fenotipo hormonal a una misma edad. Un porcentaje de estas familias ha podido ser estudiado genéticamente y se han descrito mutaciones en genes que participan en la regulación de la secreción de insulina (glucoquinasa) o en su síntesis (factores nucleares hepáticos). En función del gen afecto se agrupan en subtipos MODY-1, 2, 3, 4, 5, reservando para las formas desconocidas la etiqueta MODY-X.

A parte de estas formas de MODY que son consecuencia de mutaciones en el ADN genómico, hay otras mutaciones que afectan al ADN mitocondrial y que pueden provocar diabetes. Se trata de la llamada MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness) que se asocia con sordera.

2.6.- ETIOPATOGENIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Los mecanismos específicos responsables de este trastorno metabólico no son bien conocidos todavía. La DM Tipo 2 es un síndrome multifactorial en cuya etiología están involucrados varios factores genéticos y medioambientales que conllevan un estado de RI.

La heterogeneidad clínica de la DM podría ser la expresión de una etiopatogenia no común a todas las formas de DM Tipo 2. Sin embargo, hay acuerdo general en que coexisten: defectos en la secreción de insulina, resistencia a la acción de dicha hormona y aumento de la producción hepática de glucosa.

Probablemente hay factores genéticos que condicionan estos defectos, pero se trata de alteraciones menores compatibles con la vida y que permiten una homeostasis normal de la glucosa durante varios años, hasta la edad adulta. Se han descrito mutaciones de genes que participan en el metabolismo de la glucosa, pero su importancia clínica es escasa y no se ha hallado relación causal con la DM Tipo 2 [McCarthy, Froguel, Timan 1994].

Actualmente existe evidencia consistente para señalar que la inflamación puede jugar un papel intermediario crucial en su patogénesis. Así, los datos epidemiológicos de estudios transversales [Frohlich y cols. 2000] y prospectivos [Pradhan y cols. 2001] demuestran que la presencia de marcadores de inflamación sistémica subclínica (como

la IL-6 o la proteína C reactiva) se asocia con estado de hiperglucemia y de RI apoyando la hipótesis reciente establecida por Pickup y Crook.

Estos autores proponen que en la DM Tipo 2 diversas poblaciones celulares, bajo determinados estímulos (edad, alimentación, infección, etc.), liberan grandes cantidades de citoquinas en individuos con cierta predisposición genética [Pickup, Crook 1998]. Esas citoquinas, principalmente IL-1, IL-6 y TNF- α , van a actuar sobre: hígado (estimulando la producción de proteínas de fase aguda y causando dislipidemia), tejido adiposo (estimulando la liberación de hormona leptina), cerebro (estimulando la liberación de ACTH) y páncreas (inhibiendo la secreción de hormona insulina por las células β). También favorecen el estado de RI a la acción de la insulina y contribuyen a elevar la tensión arterial. (ver Fig. 3)

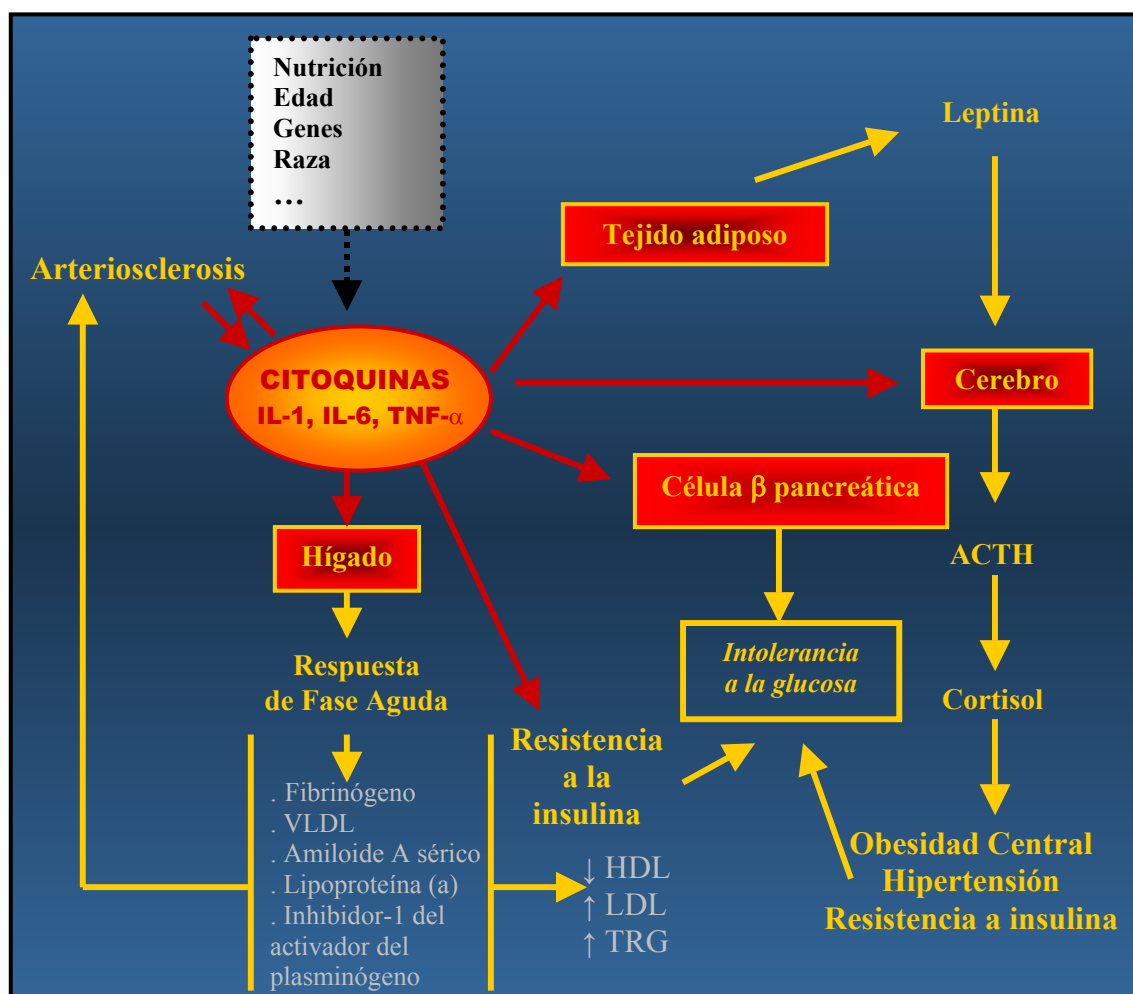


Figura 3

Papel de las citoquinas y del sistema inmune innato en la etiología de la DM Tipo 2. [Adaptado de Pickup J, Crook M. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetología* 1998;41:1241-8].

UTILIZACIÓN DE LA GLUCOSA

En el ayuno, la mayor parte de la glucosa utilizada por los tejidos lo hace en tejidos no dependientes de insulina como el cerebro (50%) y el aparato digestivo (25%), y sólo el resto, un 25%, es utilizado en tejidos dependientes de insulina, por ejemplo, el músculo esquelético. En esta situación, el consumo de glucosa es equivalente a la producción hepática de glucosa (2 mg/kg/min).

Tras la ingesta de un alimento, el estado metabólico es totalmente distinto. El mantenimiento de la glucemia depende de la integración correcta de tres factores:

- A. Secreción de insulina.
- B. Acción periférica de la insulina en los tejidos sensibles a la hormona.
- C. Control de la insulina sobre la producción hepática de glucosa.

La alteración en el equilibrio de estos tres factores descritos en situación postprandial participa en la etiopatogenia de la DM Tipo 2. Sin embargo, no hay acuerdo unánime para definir en cuál de ellos se encuentra el defecto desencadenante y de qué manera el defecto en uno de los procesos condiciona la aparición de los otros.

Para algunos autores, la RI es el primer eslabón en la aparición de DM Tipo 2, de ahí la importante asociación con otra enfermedad metabólica con RI, la obesidad. Para otros éste no sería el primer eslabón de la enfermedad, sino que lo sería la célula β . Estos autores argumentan su hipótesis de trabajo basándose en la observación de que muchos obesos con RI marcada nunca serán diabéticos. Quizás ambos grupos de autores tengan su parte de razón, dada la heterogeneidad de la enfermedad y la posibilidad de que sea de causa poligénica y multifactorial. Complica el análisis el hecho de que no se trata de elementos independientes, sino que la alteración en uno de ellos condiciona, a corto o largo plazo, la aparición de otro defecto [De Fronzo 1992].

Sin embargo, existe un consenso unánime al establecer que en la etiopatogenia de la enfermedad diabética participan factores genéticos, dada la importancia que tienen los antecedentes familiares en la incidencia de la enfermedad, en especial cuando se estudia su prevalencia en hermanos gemelos monozigotos. Probablemente se trata de una enfermedad poligénica o multigénica con mutaciones poco relevantes, tolerantes con la

vida, que afectan a genes que participan en el proceso de secreción de insulina o en la RI, o factores de transcripción relacionados con aquéllos.

Asimismo, es bien conocida la asociación de la DM Tipo 2 con la obesidad, el estilo de vida sedentario y el envejecimiento. Incluso se ha relacionado la malnutrición de la gestante con la aparición de DM en los hijos de ésta, cuando llegan a ser adultos, sugiriendo que algunos factores nutricionales condicionan la morfología de las células β productoras de insulina y sus índices de replicación.

El estudio de los determinantes genéticos que podrían ser útiles para el conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad ha ocupado la atención de muchos investigadores [Kahn 1996]. Sin embargo, a pesar de los hallazgos positivos en el análisis de fenotipos de diabetes con herencia autosómica dominante (MODY), el análisis genético de la población diabética con herencia no dominante no ha dado resultados relevantes. Se han descrito varios polimorfismos, pero su importancia etiopatogénica y clínica es escasa. Más interés han tenido las observaciones relacionadas con factores ambientales y, probablemente, más útiles en la prevención de la enfermedad y sus complicaciones.

A.- Secreción de insulina. Hay datos que sugieren que los defectos en la secreción de insulina son el primer proceso alterado en la historia natural de la DM Tipo 2. Sin embargo, la mayoría de los datos apuestan por una hipótesis alternativa; el fallo inicial sería la RI y el fracaso posterior de la célula β condicionaría en mayor o menor grado la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono. Este defecto en la célula β no necesariamente habría de ser genético, sino que también podría ser adquirido, como consecuencia de cambios ambientales tales como la glucotoxicidad y la lipotoxicidad.

Sin embargo, el estudio de la secreción de insulina en pacientes diabéticos requiere una mayor atención. En general, en biología, la línea recta es una abstracción y muchos fenómenos biológicos son pulsátiles o de otra naturaleza, pero nunca lineales. Por tanto, no podemos medir la insulina como una variable cuantitativa en un punto abstrayendo que todos los demás puntos se distribuyen en una línea. Así, en función de estas consideraciones, nos damos cuenta de que la cinética de la secreción de insulina es distinta en los controles que en los pacientes diabéticos Tipo 2. Es decir, aun cuando el diabético Tipo 2 puede ser hiperinsulinémico, la cinética de secreción de insulina y la

pulsatilidad de la célula β es anormal, y la cantidad de insulina (por muy alta que sea) puede ser ineficaz. Y lo que es más interesante, el obeso resistente a la insulina que no se hace diabético mantiene la pulsatilidad que presenta el no diabético.

Además, si se analiza la secreción global de insulina en fase postprandial se observa que aun cuando la cantidad de insulina segregada es superior en pacientes afectados de DM Tipo 2, esta secreción de insulina es tardía. También, al contrario, la cantidad global de insulina segregada, en las dos primeras horas postprandiales, por un diabético Tipo 2 hiperinsulinémico es inferior a la segregada por los pacientes controles.

Estamos pues frente a una observación importante. No podemos hablar de cantidades de insulina, sino de adecuación de la secreción de insulina a la fisiología de los nutrientes. En este sentido, el diabético Tipo 2 segrega cantidades elevadas de insulina, pero éstas son inadecuadas a los objetivos necesarios para mantener la homeostasis.

Por otra parte, el principal defecto que presenta la célula β de los pacientes afectados de DM Tipo 2 es la incapacidad para responder al estímulo secretagogo de la glucosa. La coexistencia de resistencia y defectos en la secreción de insulina dificulta analizar la relevancia de uno u otro defecto. En cualquier caso, el defecto en la secreción de insulina está modificado por las concentraciones de glucosa y ácidos grasos libres circulantes. Es de sobra conocido que, al normalizar la hiperglucemia o la dislipidemia, se recupera parte de la función de las células β pancreáticas afecta. No obstante, las personas con tolerancia defectuosa a la glucosa presentan alteraciones en la secreción de insulina, a pesar de presentar concentraciones de glucemia basal normales. Los defectos iniciales afectarían la fase rápida de secreción de insulina, en respuesta a la glucosa, así como la incapacidad de compensar la RI.

B.- Acción periférica de la insulina en los tejidos sensibles a la hormona. Se define “resistencia a la insulina” como una alteración de los tejidos periféricos sensibles para responder con eficacia al efecto biológico de la propia insulina. Cuando existe alteración de la sensibilidad tisular a la insulina, sólo se mantendrá una homeostasis normal de la glucosa cuando se consiga segregar por parte de la célula β una cantidad mayor de insulina capaz de compensar el defecto en la estimulación de la insulina sobre

el transporte y el metabolismo de la glucosa en músculo y tejido adiposo, y sobre la producción hepática de glucosa.

El principal tejido consumidor de glucosa dependiente de insulina es el músculo esquelético. Sin embargo, no debe menospreciarse la importancia del tejido adiposo, que para algunos sería donde se perpetuaría el proceso de RI.

En varios estudios epidemiológicos se ha sugerido que la RI podría ser el defecto inicial de la DM Tipo 2. En las sociedades occidentales, la RI asociada a obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia e hiperuricemia es cada vez más prevalente. Estas condiciones están ligadas a la DM Tipo 2 y tienen como nexo común la RI. En nuestra sociedad, más del 80% de los pacientes afectados de DM Tipo 2 sufren obesidad, asociada con un mayor o menor grado de RI. Algunos autores consideran esta asociación como un verdadero conjunto de síntomas (“Síndrome X, Síndrome plurimetabólico o Síndrome de resistencia a la insulina”).

Mientras el páncreas sea capaz de compensar la RI de los tejidos periféricos, no aparece DM. Cuando la célula β fracasa aparece DM, posiblemente a través de una fase intermedia, la intolerancia a la glucosa. Mediante estudios prospectivos en familiares de primer grado de pacientes afectados de DM Tipo 2 se ha demostrado que, tras veinticinco años de seguimiento, el riesgo de desarrollar la enfermedad diabética es superior en aquellos pacientes que presentan una mayor RI [Martin y cols. 1992].

Entre los defectos de la RI que participan en la etiopatogenia de la DM Tipo 2 se han implicado especialmente a los determinantes moleculares que participan en la cascada de señales que desencadena la unión de la insulina con su receptor. Asimismo, se han descrito anomalías en las vías biológicas estimuladas por la acción de la insulina, en especial, el transporte de glucosa y su metabolismo oxidativo.

No obstante, no hay datos de defectos genéticos que avalen que la RI de base genética participe en la etiopatogenia de la enfermedad. Se han descrito mutaciones en el receptor de insulina, pero de forma muy esporádica. También se han detectado algunas variantes polimórficas en las proteínas sustrato IRS-1 e IRS-2, pero su significado

etiopatogénico es dudoso. Tampoco hay datos clínicos de relación entre mutaciones en el transportador de glucosa GLUT-4 y la DM Tipo 2.

Con los conocimientos antes expuestos es evidente que la RI es un defecto observable en la mayoría de los pacientes diabéticos Tipo 2 y es el primero que somos capaces de medir en la mayor parte de pacientes que van a desarrollar DM. Sin embargo, la falta de marcadores genéticos de RI, incluso en las formas de DM con herencia autosómica dominante, cuestiona el papel relevante de dicha RI. Además, el hecho de que muchos resistentes a la insulina no serán jamás diabéticos genera, también, no pocas dudas. Parece que la RI es un factor necesario pero no suficiente para el desarrollo de la DM.

C.- Producción hepática de glucosa. La insulina regula el equilibrio entre la producción hepática de glucosa y su utilización por los tejidos periféricos. La supresión de esta producción es necesaria para mantener la glucemia normal. En general, se considera que el aumento en la producción hepática de glucosa es responsable del aumento de la glucemia basal. También, en situación postprandial, hay una menor inhibición de la producción hepática de glucosa en pacientes diabéticos Tipo 2.

Hay dos mecanismos que pueden conducir al aumento de la producción hepática de glucosa: una alteración de la gluconeogénesis y/o un aumento de la glucogenólisis. En la DM Tipo 2 está afectada en especial, la gluconeogénesis como consecuencia del aumento de sustratos gluconeogénicos al hígado (lactato, alanina y glicerol). Estos sustratos, por sí solos, no son capaces de aumentar la gluconeogénesis en el paciente afecto de DM Tipo 2, es necesaria también la alteración de alguna enzima clave en el proceso.

Algunos autores han sugerido que la hiperglucagonemia y los ácidos grasos libres podrían ser responsables de los defectos de autorregulación de la producción hepática de glucosa. La hiperglucagonemia podría afectar la actividad de enzimas clave, como la fructosa difosfatasa y la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, enzima limitante de la gluconeogénesis en función de la cantidad de glucosa. Sin embargo, no puede descartarse un aumento en la oxidación de los ácidos grasos libres como causa responsable de la gluconeogénesis.

La producción hepática de glucosa es fundamental para mantener la homeostasis de la glucosa en situaciones basales. Participa en la disregulación de la homeostasis de la glucosa en DM Tipo 2, pero su papel etiopatogénico es escaso. Más bien se trata de un fenómeno secundario a la insulinopenia relativa con el consiguiente aumento de las hormonas de contrarregulación, más que a un defecto primario en alguna enzima o determinante molecular, que provoque una cascada de acontecimientos metabólicos adversos.

2.7.- TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La DM requiere tratamiento de por vida y, sobre todo, la obtención de un adecuado control metabólico que evite en lo posible el desarrollo de complicaciones que en definitiva condicionan la evolución de la enfermedad.

Su tratamiento incluye: controlar la dieta (reduciendo la ingesta de azúcares refinados y alimentos de alto contenido en grasas), realizar ejercicio físico y administrar fármacos que estimulen la liberación de insulina por el páncreas (tolbutamida, tolazamida, acetohexamida, clorpropamida, etc.) o que actúen mejorando la sensibilidad tisular a la misma (metformina, troglitazona, etc.). En ocasiones es necesaria la administración de insulina exógena para el manejo de pacientes diabéticos Tipo 2 mal controlados siendo siempre el tratamiento de elección en los diabéticos Tipo 1. La insulina disponible puede ser de origen bovino, porcino o humano (obtenida gracias a la tecnología del ADN recombinante). Existen diferentes tipos y formas de insulina que se distinguen por presentar diferentes propiedades farmacológicas.

La estrategia terapéutica para la normalización glucémica en diabéticos Tipo 2, en general obesos, debe iniciarse siempre con modificaciones del estilo de vida, como recomendaciones dietéticas y ejercicio físico. Se ha demostrado que la pérdida de peso y el ejercicio físico regular mejoran la sensibilidad de los tejidos a la acción de la insulina. Ambos son las piedras angulares en el tratamiento de estos pacientes. Sin embargo, a menudo este enfoque terapéutico es insuficiente para restaurar la normoglucemia y es necesaria la administración de fármacos antidiabéticos orales e incluso insulina.

Resumiendo, los tres pilares básicos en el tratamiento de la DM Tipo 2 son: la dieta, el ejercicio físico y el tratamiento farmacológico y/u hormonal.

2.7.1.- DIETA

La prescripción dietética (reglas de alimentación personalizada) debe ser realizada por personal sanitario especializado en Dietética y, en general, en educación diabetológica.

El endocrinólogo debe realizar la prescripción dietética valorando:

- La energía de la dieta.
- El tipo y proporción de los principios inmediatos.
- El reparto durante el día en relación con la medicación.
- Las especificaciones en relación con otras patologías asociadas.

En relación con las medidas dietéticas el educador seguirá la siguiente pauta:

- Cálculo de las necesidades calóricas del paciente según:
 1. IMC (Índice de Masa Corporal) = $\text{peso}/\text{altura}^2$.
 2. Tipo de actividad
 3. Edad
 4. Peso
- Cálculo del % de hidratos de carbono de la dieta según las kcal/día totales calculadas de la dieta y de la situación individual:
 1. El % del total de kcal diarias en forma de hidratos de carbono
 2. 1 gr de hidratos de carbono aporta 4 kcal
 3. 10 gr de hidratos de carbono se considera una ración
 4. Estas raciones se repartirán según las proporciones que convengan en cada caso (en general, seis tomas en veinticuatro horas; los % más utilizados son el 10%, 15% y 25%).

Los mismos cálculos se hacen con las proteínas y las grasas (según criterios de las organizaciones mundiales) aunque en algunos países y en ciertas culturas los % de los principios inmediatos pueden variar notablemente [*American Diabetes Association 1998a*].

2.7.2.- EJERCICIO FÍSICO

Está claramente demostrado que el ejercicio físico es eficaz para prevenir la aparición de DM Tipo 2. Su práctica habitual mejora el estado de RI y, por tanto, puede retrasar la

progresión de la intolerancia a la glucosa y la propia aparición de la DM. La actividad física regular mejora el control glucémico y reduce varios factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia, obesidad y distribución de la grasa corporal), tanto en sujetos no diabéticos, como en personas con intolerancia a los hidratos de carbono o con DM Tipo 2 sin tratamiento farmacológico.

Los estudios epidemiológicos demuestran que los individuos que mantienen un estilo de vida sedentario tienen más probabilidades de desarrollar DM Tipo 2 que los que practican una actividad física continuada.

El ejercicio físico condiciona una serie de cambios metabólicos, cuya finalidad es asegurar la disponibilidad adecuada de los sustratos energéticos, tanto para el sistema muscular que soporta el ejercicio, cuyo consumo de O₂ podría incrementarse durante su realización al menos 20 veces, como para el resto de tejidos.

El ejercicio aplicado a la DM, en especial a la Tipo 2, mejora su grado de control metabólico, al disminuir los niveles de glucemia y aumentar la sensibilidad a la insulina [*American Diabetes Association 1998b*]. A pesar de las ventajas mencionadas, la actividad física mal planificada conlleva una serie de riesgos en los pacientes diabéticos, especialmente en los Tipo 1: hipoglucemia durante o después del ejercicio; descompensación hiperglucémica con cetosis; aparición de angor, infarto o arritmias en sujetos de alto riesgo cardiovascular, etc.

2.7.3.- TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y/U HORMONAL

Los fármacos orales desempeñan un papel primordial en el tratamiento, intentando normalizar las alteraciones metabólicas características de este tipo de DM. Estas alteraciones incluyen:

- Alteración funcional de la célula β con pérdida del patrón fisiológico de secreción de insulina a lo largo de la historia natural de la DM Tipo 2.
- Estado de RI que origina una hiperinsulinemia compensadora.
- Aumento de la producción hepática de glucosa, principal responsable de la hiperglucemia en ayunas.

La elección del fármaco oral en cada paciente puede ser compleja y debe hacerse en función de la alteración principalmente implicada en la hiperglucemia [Miles y cols. 1997] [Feinglos, Bethel 1999]. También debe tenerse en cuenta la posible repercusión sobre los factores clásicos de riesgo cardiovascular, como obesidad, hipertensión arterial, perfil lipídico y anomalías del sistema coagulación-fibrinólisis, los cuales están implicados en el desarrollo de complicaciones relacionadas con la DM. (ver **Tabla 3**)

Tabla 3 Fármacos antidiabéticos orales: mecanismos de acción y efectos sobre la glucemia		
Fármaco	Acción principal	Efecto principal sobre glucemia
SECRETAGOGOS DE INSULINA		
Sulfonilureas	↑ secreción de insulina	↓ glucemia en ayunas
Secretagogos de insulina no sulfonilureas	↑ secreción de insulina postprandial	↓ glucemia postprandial
SENSIBILIZADORES DE LA ACCIÓN DE LA INSULINA		
Biguanidas (metformina)	↓ resistencia insulínica principalmente hepática	↓ glucemia en ayunas
Tiazolidinadionas	↓ resistencia insulínica principalmente muscular	↓ glucemia en ayunas
ACCIÓN SOBRE LA DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN DE CARBOHIDRATOS		
Inhibidores α -glucosidasas	↓ velocidad de absorción de carbohidratos	↓ glucemia postprandial

- **Secretagogos o estimuladores de la secreción de insulina.** Son fármacos que estimulan la producción endógena de insulina por las células β pancreáticas. Actualmente existen tres clases de secretagogos: sulfonilureas, meglitidinas y derivados de D-fenilalanina.
- **Sensibilizadores de la acción de la insulina.** Son fármacos que tienen un efecto antihiperglucémico ya que actúan sobre el mecanismo de resistencia insulínica mejorando la sensibilidad de los tejidos (especialmente hígado, músculo y tejido adiposo) a la acción de la insulina. Disminuyen el nivel de glucemia sin ejercer ningún efecto sobre su secreción endógena. Se incluyen en este tipo de fármacos hipoglucemiantes: las biguanidas (como la metformina) y las tiazolidinadionas y sus derivados (como la troglitazona).
- **Inhibidores de las α -glucosidasas.** Son fármacos potentes que actúan específicamente sobre la glucemia postprandial retrasando la digestión y posterior absorción de azúcares complejos al inhibir la acción de las enzimas α -glucosidasas. Son tres los fármacos que se han utilizado: acarbosa, miglitol y voglibosa.

Cuando no se consigue el control glucémico con un único fármaco (fallo de la monoterapia), lo cual suele ser frecuente con la progresión de la DM, deben considerarse otras posibilidades como [Buse 1999]:

- Combinación de varios fármacos orales (terapia múltiple) potenciando sus diferentes mecanismos de acción.
- Combinación de un fármaco oral e insulina (terapia combinada).
- Iniciación de un régimen de insulino terapia exclusivamente.

Actualmente, diferentes productos (potencialmente útiles en el manejo de la DM Tipo 2) se encuentran en diferentes fases de desarrollo de experimentación animal y clínica:

- **Oligoelementos (magnesio, litio, cromo, zinc, selenio, etc).** Parecen actuar como cofactores o componentes de enzimas, receptores y factores de transcripción implicados en las vías de señalización de la insulina y del metabolismo de la glucosa.
- **Fragmentos de la hormona de crecimiento.** Parecen potenciar la acción de la insulina. Su administración aguda produce disminución transitoria de la glucemia.
- **IGF-1 (Insulin Growth Factor-1).** Tiene algunos efectos similares a la insulina. Actúa principalmente a través del receptor de IGF-1, el cual potencia la vía de señalización de la insulina.
- **GLP-1.** Actúa aumentando la secreción de insulina estimulada por nutrientes, mientras que enlentece el vaciamiento gástrico y suprime la secreción de glucagón.
- **Amilina.** Polipéptido co-secretado con la insulina por las células β .

2.8.- VALOR DE LA HEMOGLOBINA GLICOSILADA

Los pacientes con DM se caracterizan por presentar oscilaciones en los niveles de glucosa en sangre. La hemoglobina (Hb) glicosilada tiene interés por cuanto su determinación es un indicador excelente del comportamiento de la glucemia en las 8-12 últimas semanas previas a su determinación.

La Hb es una proteína de color rojo existente en los hematíes con un peso molecular de 68.000 daltons y cuya función primordial es transportar el O_2 hacia los tejidos. La forman cuatro cadenas polipeptídicas o globínicas (globina), a cada una de las cuales se

une un grupo hem cuyo átomo de hierro es capaz de combinarse de forma reversible al O_2 . Cada molécula de Hb fija reversiblemente cuatro moléculas de O_2 .

Las cuatro cadenas de polipéptidos son distintas en las tres Hb que se encuentran normalmente en el hombre (tener en cuenta que existen múltiples Hb anormales responsables de las diferentes hemoglobinopatías): en la HbA (98%), la Hb típica del adulto, dos son α y dos son β ; en la HbA₂ (2%), dos son α y dos son δ ; y en la HbF (de la sangre fetal) dos son α y dos son γ .

El hematíe no presenta núcleo, tiene forma de lente bicóncava y es una célula muy peculiar pues realmente es como un pequeño saco de Hb (90% de su peso seco), gracias a la cual lleva a cabo su función de transportar el O_2 desde los pulmones a los tejidos. La vida media de un hematíe es de 90-120 días, de ahí que el valor de Hb glicosilada refleje los niveles de glucosa en sangre durante este tiempo recomendándose su determinación cada 3 meses.

El cálculo de la Hb glicosilada proporciona una información clínica muy útil en relación al control glucémico comparado con realizar medidas esporádicas de glucosa en sangre. Este test no depende de la colaboración del paciente, no requiere de ayuno y ofrece información sobre los niveles de glucosa en sangre durante un periodo de tiempo prolongado. Se basa en la unión irreversible de la glucosa a las moléculas de Hb que transportan los eritrocitos, de forma que, cuanto mayor sea el nivel de glucosa en plasma más cantidad de Hb glicosilada se forma.

La intensidad de la glicosilación está en función de la cantidad de glucosa presente en el medio y también de la vida media de la proteína cuyo grado de glicosilación se valora. El pH y la temperatura influyen solamente en la velocidad de la reacción. Así, cuanto más glucosa existe en el plasma, mayor será la cantidad de proteínas plasmáticas glicosiladas existentes.

De esto se deduce que el estudio de las proteínas glicosiladas es un parámetro analítico adecuado para valorar el grado de compensación de un paciente diabético, ya que nos da una idea del valor medio de la glucosa sanguínea dentro del tiempo que abarca la vida media de la proteína cuyo grado de glicosilación se investiga. Concretamente las

proteínas plasmáticas cuyo grado se valora con el fin de conocer el grado de control de la DM son la albúmina (se expresa en $\mu\text{mol/L}$) y la Hb (se expresa en %).

Estas proteínas glicosiladas nos dan una idea del nivel medio de glucosa en los últimos 15 o 120 días respectivamente. El interés clínico de la valoración de la albúmina glicosilada (test de la fructosamina) está claro en los casos en los que existen dificultades en la determinación de la Hb glicosilada, tal y como sucede en las enfermedades hemolíticas y en presencia de la HbF, o durante el embarazo en mujeres que presentan una DM gestacional ya que el periodo de control que abarca el test de la fructosamina es más corto (2-3 semanas). El turnover o renovación de la albúmina es mucho más rápido que el de la Hb. Esta proteína sérica tiene una vida media de 14-20 días.

La Hb glicosilada es en realidad una fracción menor de la HbA. La HbA puede fijar diversos azúcares. La fracción más abundante y la que verdaderamente interesa desde el punto de vista del control glucémico del paciente diabético es la HbA_{1C} por el hecho de ser la única que lleva fijada una molécula de glucosa a cada una de las dos cadenas β de la HbA. Existen otras dos fracciones menores, la HbA_{1A} y la HbA_{1B}, pero llevan fijados otros azúcares diferentes a la glucosa.

Es interesante diferenciar dos conceptos muy parecidos que pueden prestarse a confusión:

- **Hb glicosilada.** Es el conjunto de las distintas fracciones de la HbA (HbA_{1A}, HbA_{1B} y HbA_{1C}), de las cuáles la más importante cuantitativamente y cualitativamente es la HbA_{1C}, que forma un 80-90% del total de la fracción y es la única que lleva glucosa.
- **HbA_{1C}.** Esta fracción es la única con interés clínico desde el punto de vista del control metabólico del paciente diabético, por el hecho repetidamente citado de ser la única que lleva glucosa.

Tanto el test de la HbA_{1C} como el de la fructosamina son de enorme utilidad para monitorizar el control glucémico de los pacientes diabéticos [Goteiner 1981] [Higgins, Bunn 1981] [Nathan y cols. 1984] [Lester 1989] [Piche, Swan, Hallmon 1989] [Nathan 1990] [Unal y cols. 1993], sin embargo, no son adecuados como procedimiento diagnóstico dada su pobre sensibilidad [Ko y cols. 1998].

3.- PERIODONTITIS

3.1.- CONCEPTO

La periodontitis es una forma destructiva de enfermedad periodontal. Se caracteriza por una inflamación del periodonto que se acompaña de migración apical de la inserción epitelial y pérdida de los tejidos periodontales blandos y duros.

Generalmente es asintomática, progresa en ausencia de tratamiento y su evolución tiene como resultado la pérdida dentaria con el tiempo [*Socransky, Haffajee 1992*].

Representa una de las patologías más comunes del ser humano. Es una enfermedad crónica de carácter infeccioso. Por lo general, se acepta que dentro de los distintos microorganismos que componen el biofilm dental, sólo determinadas bacterias se comportan como periodontopatógenas. Estas bacterias periodontopatógenas tienen gran capacidad patogénica y desencadenan una respuesta inmune del hospedador que contribuye a la destrucción tisular del periodonto [*Offenbacher 1996a*].

3.2.- DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de periodontitis se realiza normalmente en base a los parámetros clínicos de pérdida clínica de inserción (PI) y profundidad de sondaje (PS), y al parámetro radiográfico de pérdida ósea. Estas mediciones presentan como principal limitación el que indican destrucción tisular ya pasada, no permitiendo detectar aquellas localizaciones en actual proceso de deterioro que están perdiendo inserción.

3.3.- CLASIFICACIÓN

La clasificación de las enfermedades periodontales fue recientemente modificada por la Academia Americana de Periodoncia [*Armitage 1999*].

En esta nueva clasificación se identifican 6 categorías distintas: Enfermedades Gingivales, Periodontitis Crónica, Periodontitis Agresiva, Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas (este grupo incluye ciertas enfermedades hematológicas como la neutropenia o la leucemia y varios trastornos genéticos como el Síndrome de Papillon-Lefèvre o el Síndrome de Down), Enfermedades Periodontales Necrotizantes y Abscesos del Periodonto.

3.4.- MODELO DE PATOGÉNESIS

Recientemente se han hecho importantes avances en la comprensión de los mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo y progresión de la periodontitis [Page y cols. 1997c].

La periodontitis se caracteriza por una pérdida de los tejidos que dan soporte a los dientes, llegando incluso a provocar su pérdida. Desde un punto de vista etiológico, esta patología es una enfermedad infecciosa causada por bacterias y, a pesar de no tratarse de una enfermedad que ponga en serio peligro la vida del paciente, la periodontitis afecta directamente a la calidad de vida de los individuos que la padecen.

La periodontitis se considera una infección mixta causada, básicamente, por bacterias Gram-negativas anaerobias que viven formando biofilms próximos a la superficie dental y por debajo del margen gingival. Las bacterias Gram-negativas liberan continuamente componentes de su pared celular en forma de vesículas que se localizan en la membrana externa. Estas vesículas contienen principalmente lipopolisacáridos (LPS) y toxinas, que actuando como factores de virulencia, tienen la capacidad de activar la respuesta inmune del hospedador liberándose gran cantidad de mediadores de la inflamación con carácter catabólico que causan la destrucción del tejido conectivo y hueso alveolar [Kornman, Page, Tonetti 1997].

Desde un punto de vista microbiológico, su etiología es extremadamente compleja y los episodios de periodontitis tienen que ser vistos como un cambio en el equilibrio de la ecología tanto de las bacterias como de los factores propios del hospedador [Frías, Alsina 2001].

Autores como Roy Page y Kenneth Kornman consideran que las bacterias aunque son imprescindibles para que aparezca la enfermedad son insuficientes, siendo necesaria la presencia de un hospedador susceptible y de ciertos factores de riesgo [Page, Kornman 1997b]. La presencia de bacterias patógenas es condición indispensable para que haya enfermedad, pero no la producen por sí solas, otros factores con igual importancia están también involucrados [Page 1998]. **(ver Fig. 4)**

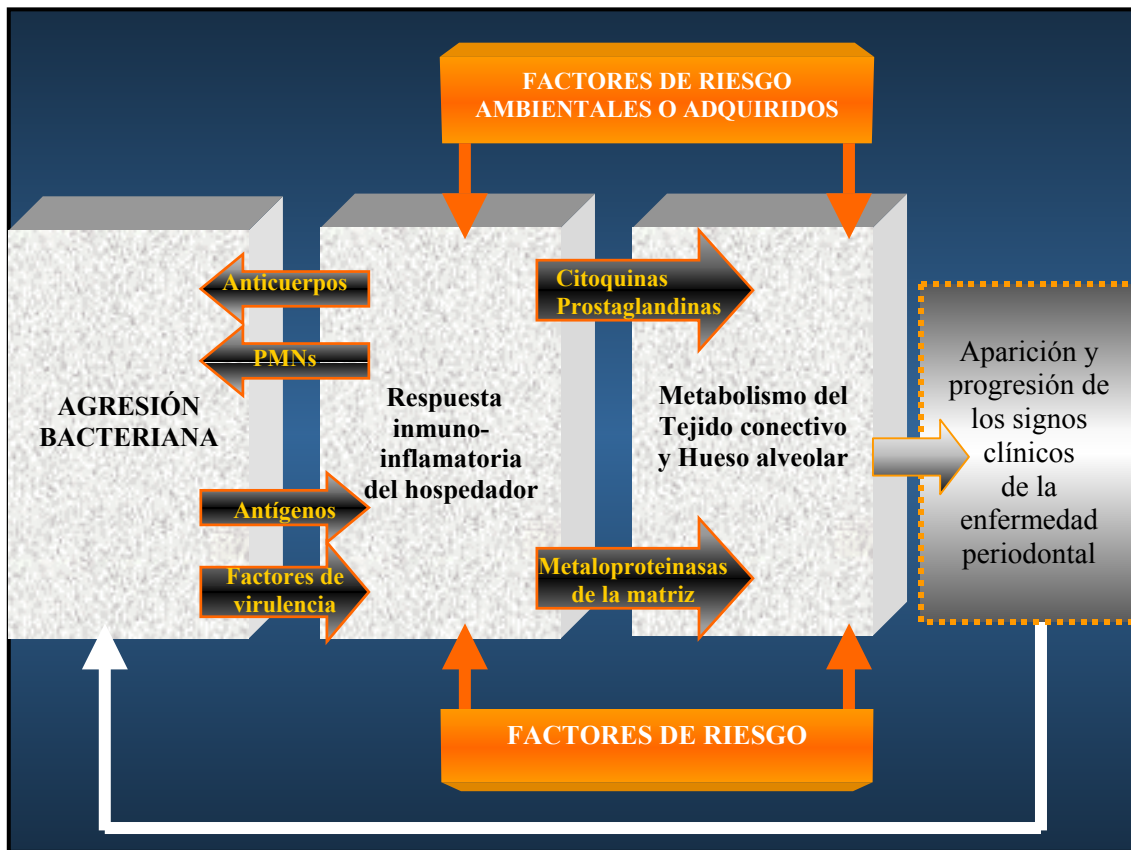


Figura 4

Modelo conceptual sobre la patogénesis de la enfermedad periodontal. [Adaptado de Page R. *The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. Ann Periodontol* 1998;3:108-20]

La destrucción periodontal aparece como resultado de una interacción compleja entre bacterias, hospedador y factores de riesgo. La liberación de citoquinas proinflamatorias, prostaglandinas (PGEs) y metaloproteinasas de la matriz (MMPs) en respuesta al estímulo bacteriano media la destrucción de la matriz extracelular de la encía y el ligamento periodontal, y la reabsorción del hueso alveolar. La liberación de este tipo de mediadores es por tanto característica en la periodontitis [Alexander, Damoulis 1994].

Aunque existen distintas formas clínicas de periodontitis (difieren en relación a su etiología, historia natural, progresión y respuesta al tratamiento periodontal) todas ellas comparten los mismos mecanismos patogénicos que conllevan la destrucción de los tejidos periodontales.

Este enfoque teórico nos permite comprender por qué hay individuos más susceptibles que otros a la enfermedad periodontal, por qué existen distintas manifestaciones

clínicas, tasas de progresión, por qué no todos los individuos responden igual al tratamiento periodontal, etc.

3.4.1.- ETIOLOGÍA MICROBIANA

La cavidad bucal es un ecosistema extremadamente complejo. En él se han llegado a aislar hasta 500 especies con distintos serotipos y ribotipos bacterianos [Moore, Moore 1994]. La *Porphyromonas gingivalis* (P.g), el *Bacteroides forsyhtus* (recientemente denominada *Tannerella forsythensis* o T.f) y el *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (A.a) son considerados patógenos periodontales especialmente agresivos [Haffajee, Socransky 1994].

El papel de la placa dental como factor etiológico primario en el desarrollo de gingivitis y periodontitis se estableció claramente hace varias décadas en trabajos históricos ya clásicos [Löe, Theilade, Jensen 1965a] [Lindhe, Hamp, Löe 1975] [Axelsson, Lindhe 1978].

Actualmente sabemos que las bacterias de la placa dental se organizan en biofilms bacterianos. Los biofilms son agregados bacterianos, como comunidades íntimamente asociadas que se adhieren a superficies naturales o artificiales variadas, normalmente en un ambiente acuoso que contiene una concentración de nutrientes suficiente para sostener las necesidades metabólicas de la microbiota [Costerton y cols. 1994].

Podemos encontrar biofilms prácticamente sobre cualquier superficie imaginable: plantas, conchas de moluscos, tuberías, catéteres, sobre la superficie de la mayoría de mucosas del cuerpo humano, sobre los dientes, etc.

La observación directa de los biofilms muestra un patrón estructural común a todos ellos. Un biofilm está constituido por microcolonias rodeadas por una densa matriz de exopolisacáridos sintetizados por los microorganismos que constituyen el biofilm, sobre la cual se pueden depositar otros materiales, orgánicos e inorgánicos. Dentro de esta estructura se encuentran canales de agua abiertos, que sirven como fuente de nutrientes y de vía de desecho para las bacterias.

La propia estructura del biofilm microbiano le otorga una serie de características importantes que van a condicionar su comportamiento, como por ejemplo, la resistencia

frente a antimicrobianos, de ahí que el raspaje y alisado radicular (RyA) al conseguir alterar su estructura física, sea un componente fundamental de un tratamiento periodontal eficaz [Darveau, Tanner, Page 1997]. En el caso concreto de la *P.g*, uno de los principales patógenos periodontales, se ha visto que su resistencia al metronidazol es 160 veces mayor cuando la bacteria se encuentra formando parte de un biofilm que cuando crece en fase planctónica [Wright y cols. 1997].

El concepto de biofilm es importante en la comprensión de la patogénesis de la periodontitis y su relación con las enfermedades sistémicas. El biofilm se comporta como una fuente de liberación constante de LPS y otros factores de virulencia bacterianos que tienen acceso al tejido conectivo y al torrente sanguíneo a través del epitelio ulcerado de la bolsa periodontal. La ulceración del epitelio llega a ser una puerta de entrada de las bacterias y/o sus productos hacia la circulación general.

La cavidad bucal está irrigada por el fluido salival, rico en proteínas, y en el surco crevicular por el fluido gingival (FGC), el cual posee componentes del suero sanguíneo.

La primera etapa en la formación de cualquier biofilm es la de la adhesión de la bacteria a la superficie en cuestión. En el caso de la boca, la mayoría de receptores de adhesión se encuentran en la saliva; estos receptores, cuando se unen al esmalte o a la mucosa oral, influyen en la adsorción bacteriana. La capa de saliva unida al esmalte se denomina “película adquirida”. Esta película contiene mucina y glicoproteínas, siendo además rica en proteínas con elevado contenido en prolina e histidina, enzimas y en proteínas fosfatadas como las estaterinas, las cuales promueven la adhesión al diente de bacterias pioneras como las especies *Streptococcus mutans* y *Actinomyces viscosus*.

Otro de los factores importantes en el desarrollo del biofilm dental hace referencia a un fenómeno conocido como coagregación. La coagregación se ha definido como el fenómeno de reconocimiento entre bacterias de especies distintas, debido a moléculas de superficie, de modo que se forma un agregado mixto.

Durante la formación de la placa bacteriana se produce una sucesión en la comunidad de microorganismos. Las especies *Streptococcus* y *Actinomyces* se consideran los microorganismos pioneros en la formación de la placa dental. *Fusobacterium*

nucleatum, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythensis* son microorganismos que aparecen en etapas más avanzadas de la formación de la placa dental. Patógenos orales como la *Porphyromonas gingivalis* necesitan de la existencia de placa bacteriana para, por fenómenos de coagregación, llegar a formar parte del biofilm bacteriano.

Socransky y cols. 1998 tras analizar el agrupamiento y ordenamiento de 40 especies subgingivales en 13.261 muestras de placa procedentes de 185 pacientes con diferentes estados periodontales en rangos desde salud hasta enfermedad, describen de manera elegante la organización de este biofilm en 5 grupos o “clusters” bacterianos que se asocian entre sí.

3.4.2.- RESPUESTA INMUNO-INFLAMATORIA DEL HOSPEDADOR

Realizar una revisión detallada sobre la respuesta inmune está fuera del ámbito de este apartado, sin embargo, haremos un breve repaso respecto a los jugadores clave que participan en esta respuesta del hospedador contra la infección periodontal. Steven Offenbacher realizó una revisión exhaustiva sobre la patogénesis de la periodontitis y el papel de las bacterias y los mediadores de la inflamación responsables de la destrucción tisular [*Offenbacher 1996a*].

A nivel periodontal, la primera línea de defensa contra las bacterias periodontopatógenas son los leucocitos polimorfonucleares (PMNs). Para hacer frente a la agresión bacteriana los PMNs deben adherirse a las paredes de los vasos sanguíneos (marginación), salir de los vasos (diapedesis), movilizarse hasta el foco de infección (quimiotaxis) y destruir las bacterias (fagocitosis).

En el tejido gingival normal no inflamado se produce una migración constante de leucocitos, principalmente neutrófilos, procedentes del plexo vascular próximo a la unión entre el epitelio y el tejido conectivo. Estos leucocitos migran a través del epitelio de unión para entrar en contacto con la superficie del biofilm y limitar su extensión apical y lateral. Acuden atraídos por un gradiente quimiotáctico de moléculas liberadas por las células epiteliales como la IL-8 o productos metabólicos liberados por las propias bacterias.

En individuos no susceptibles a desarrollar periodontitis, los mecanismos de defensa junto con las medidas diarias de higiene oral impiden la extensión de las bacterias en el interior del surco gingival, y por tanto, la formación de una bolsa periodontal [*Schroeder, Listgarten 1997*].

Sin embargo, en individuos con susceptibilidad a desarrollar periodontitis, el biofilm se extiende hacia el interior del surco gingival alterándose la unión entre la porción coronal del epitelio de unión y el diente. Al ulcerarse el epitelio de unión se forma el denominado epitelio de la bolsa, profundizándose el surco gingival y permitiendo el acceso de las bacterias y de sus productos al interior del tejido conectivo y a los vasos sanguíneos. Como respuesta a esta agresión bacteriana se desencadena un proceso de inflamación y se ponen en marcha los mecanismos inmunológicos del hospedador.

Las células endoteliales aumentan su permeabilidad de forma que permiten la migración de leucocitos a su través hacia el compartimento extravascular donde se organizan a modo de infiltrado inflamatorio. La presencia de este infiltrado celular inflamatorio acompaña la formación de la bolsa periodontal y la pérdida clínica de inserción. En primer lugar acuden a la lesión los PMNs y posteriormente los monocitos y linfocitos T y B. Estas células al ser activadas por la presencia del foco de infección a nivel periodontal liberan mediadores inflamatorios, principalmente citoquinas, que atraen y activan a más leucocitos perpetuándose así la respuesta inmuno-inflamatoria.

La periodontitis conlleva una proliferación apical del epitelio de unión con formación de una bolsa periodontal, pérdida del tejido conectivo y pérdida del hueso alveolar. Esta destrucción tisular es mediada no sólo por la secreción local de mediadores de la inflamación con carácter catabólico, sino también por una gran variedad de enzimas conocidas como MMPs, que son liberadas principalmente por fibroblastos, neutrófilos y osteoclastos.

Las MMPs son enzimas con actividad proteolítica con capacidad para degradar el colágeno y demás componentes de la matriz extracelular del tejido conectivo. Se han identificado más de 20 tipos siendo las más conocidas las colagenasas, gelatinasas y estromelisin. Las principales MMPs implicadas en la degradación del colágeno son la MMP-1, MMP-8 y MMP-13 [*Ryan, Ramamurthy, Golub 1996*]. Su actividad está controlada

tanto por inhibidores específicos (TIMPs) como por inhibidores no específicos (macroglobulina- α 2 y antiproteasa- α 1) [Birkedal-Hansen 1993].

En el tejido gingival no inflamado, los fibroblastos producen y mantienen las fibras de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular y liberan moléculas que inhiben la acción de las MMPs (TIMPs). Sin embargo, como consecuencia del estímulo bacteriano y la liberación de mediadores de la inflamación, los fibroblastos son activados para participar en la destrucción tisular. Del mismo modo, en el tejido periodontal no inflamado, el proceso de reabsorción y aposición ósea está perfectamente regulado, sin embargo, en el caso de la periodontitis, distintas moléculas liberadas por el hospedador (PGE₂, IL-6, IL-1 β , TNF- α , etc.) conllevan reabsorción del hueso alveolar.

El que la destrucción de los tejidos periodontales continúe o no va a depender en gran medida del equilibrio que se alcance entre la liberación de moléculas que perpetúan la respuesta inmuno-inflamatoria (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , PGE₂, MMPs, etc.) y moléculas que reducen la destrucción tisular y frenan la respuesta del hospedador (IL-4, IL-10, TGF- β , TIMPs, etc.).

Contribución de las citoquinas IL-1 y TNF en la destrucción del tejido periodontal.

Las citoquinas representan un grupo heterogéneo de proteínas solubles que participan activamente en la respuesta del hospedador jugando un papel preponderante tanto en procesos fisiológicos como en procesos patológicos, es por ello que su actividad está cuidadosamente regulada.

Durante la periodontitis el proceso destructivo es mediado principalmente por una respuesta inmuno-inflamatoria exagerada (con exceso de producción de citoquinas) desencadenada por la colonización de la superficie dental por patógenos periodontales. En este caso, la inflamación en lugar de proteger al hospedador ocasiona un daño tisular colateral que conlleva la destrucción de los tejidos de sostén de los dientes (pérdida de inserción conectiva y reabsorción de hueso alveolar). Así, bajo determinadas condiciones patológicas (como la periodontitis), el equilibrio existente entre citoquinas proinflamatorias (como IL-1 y TNF) y antiinflamatorias (como IL-4 e IL-10) se rompe y la balanza se inclina hacia una mayor actividad proinflamatoria.

IL-1 β y TNF- α son las citoquinas proinflamatorias por excelencia. En la periodontitis, estas citoquinas representan potentes mediadores biológicos involucrados en la destrucción tisular. Ambas están asociadas con la respuesta inmune innata preparando al hospedador para defenderse de la infección. Son secretadas por gran variedad de poblaciones celulares (PMNs, monocitos, macrófagos, fibroblastos, células epiteliales, células endoteliales, osteoblastos) y se las ha relacionado en la patogénesis de diversas enfermedades (enfermedad periodontal, asma, artritis, parto prematuro, shock séptico, etc.) al contribuir en la instauración de un proceso inflamatorio que conlleva destrucción tisular.

Sus actividades biológicas son sinérgicas y entre ellas destacan [Graves, Cochran 2003]:

- Inducir la sobreexpresión de moléculas de adhesión en leucocitos y células endoteliales, y la liberación de otros mediadores biológicos (PGEs, MMPs, etc.) que mantienen e incluso amplifican la reacción inflamatoria.
- Inducir efectos catabólicos (reabsorción ósea y degradación del tejido conectivo).
- Estimular la liberación de quimioquinas (como IL-8, MCP-1, etc.) que se caracterizan por atraer al foco de infección a las células inmunes.
- Favorecer la fagocitosis de bacterias.
- Inducir la apoptosis o muerte celular programada de distintas poblaciones celulares (fibroblastos, osteoblastos, leucocitos) limitando así la capacidad de reparación del periodonto.

3.4.3.- FACTORES DE RIESGO (“MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD”)

Aunque las bacterias son esenciales para la aparición de la periodontitis son insuficientes. La susceptibilidad del hospedador y determinados factores de riesgo son determinantes en este sentido.

Se ha demostrado que ni todas las personas ni todas las poblaciones presentan el mismo riesgo de desarrollar periodontitis. Es bien conocido que la periodontitis severa afecta sólo a una pequeña proporción de la población general. Estos individuos presentan una mayor susceptibilidad a la destrucción periodontal.

La identificación de dichos individuos, al igual que la identificación de los factores e indicadores de riesgo que les hacen ser más susceptibles, ha sido uno de los desafíos de

la Periodoncia y ha permitido una mejor comprensión de la patogénesis de la enfermedad periodontal y de lo que hace a un individuo más susceptible a ésta [Genco 1996] [Albandar, Rams 2002].

Un factor de riesgo para la periodontitis es una característica, aspecto de la conducta o exposición ambiental que se asocia con destrucción de los tejidos periodontales. Algunos de estos factores de riesgo son modificables mientras que otros no, estos últimos se denominan determinantes o “background factors”.

Gracias a la investigación se han identificado gran número de factores que son determinantes fundamentales de la susceptibilidad del individuo frente a la periodontitis y también de su extensión, severidad y progresión [Genco, Löe 1993] [Page, Beck 1997a].

Estos factores han sido clasificados en dos grandes grupos:

A.- Factores de riesgo ambientales o adquiridos: como la edad, raza, género, grado de higiene oral, nivel socioeconómico, tabaco, estrés, factores locales que favorecen la retención de placa dental, bacterias periodontopatógenas específicas con gran potencial de virulencia (*P.g*, *A.a* y *T.f*) y determinadas enfermedades sistémicas (osteoporosis, DM, patologías que comprometen la respuesta inmune del hospedador, etc.).

B.- Factores de riesgo genéticos: por ejemplo, se están estudiando diversos polimorfismos genéticos como el de la IL-1 β o el del receptor de la vitamina D.

Grossi y cols. 1994, 1995 en dos de sus artículos más citados en la Literatura Periodontal, evalúan en un diseño transversal una gran cantidad de indicadores de riesgo asociados con la susceptibilidad o resistencia a la enfermedad periodontal (anemia, angina, asma, alergia, urticaria, fiebre del heno, hipertensión arterial, artritis, gota, mononucleosis, hepatitis, DM, etc). En el primer estudio tras seleccionar un total de 1.426 individuos residentes en Nueva York con una edad entre 25-75 años, muestran asociación clara entre DM y periodontitis utilizando como variable dependiente el nivel clínico de inserción. Los autores demuestran que la edad, el tabaco, la presencia de *P.g* y *T.f* a nivel subgingival y la DM son cuatro de los indicadores de riesgo más potentes de periodontitis. Particularmente para la DM la odds ratio es de 2.32, teniendo en cuenta como variables de confusión: la edad, el género, el estado socioeconómico y el grado de higiene oral. Es decir, los individuos diabéticos presentan el doble de probabilidad de presentar pérdida de inserción que los no diabéticos.

3.5.- PERIODONTITIS E INFLAMACIÓN

3.5.1.- EFECTOS LOCALES

Tradicionalmente la periodontitis ha sido considerada como una infección oral localizada con efectos adversos que se limitan al periodonto. En general, se acepta que la mayor parte de la destrucción periodontal, consecuencia de una periodontitis, es debida a la liberación de mediadores bioquímicos de la inflamación en respuesta inmune a la presencia continua de estímulos bacterianos [Page 1991].

Son varias las citoquinas proinflamatorias de carácter catabólico implicadas en dicha destrucción, principalmente destacan la IL-1 β y el TNF- α . Se ha demostrado que estas citoquinas se encuentran en concentraciones elevadas en el FGC en aquellas localizaciones que presentan destrucción periodontal activa [Stashenko y cols. 1991] y que, por otro lado, su concentración se ve reducida tras aplicar tratamiento periodontal [Heasman, Collins, Offenbacher 1993].

En términos de destrucción tisular, se piensa que la IL-1 β recluta células inflamatorias, induce la degranulación de los PMNs, aumenta la síntesis de otros mediadores de la inflamación, como PGEs y MMPs, inhibe la síntesis de colágeno y activa a los linfocitos T y B.

Al TNF- α se le considera la principal señal del fenómeno de apoptosis celular, además induce la reabsorción ósea, la secreción de MMPs, la expresión de moléculas de adhesión intercelular (ICAM) y la producción de IL-6, la cual una vez producida estimula la actividad osteoclástica y facilita la diferenciación de los linfocitos T [Birkedal-Hansen 1993].

3.5.2.- EFECTOS SISTÉMICOS

El concepto de que una infección oral, como la periodontitis, puede perjudicar la salud sistémica no es nuevo. Hunter, a finales del siglo pasado, ya proponía la teoría de la “infección focal” [Hunter 1911]. Sin embargo, ésta carecía de cualquier base científica ya que estaba basada en informes anecdóticos y opiniones de expertos [Scannapieco 1998].

En la última década, se han publicado numerosos estudios con bases científicas adecuadas que evalúan la asociación entre periodontitis y diversas patologías sistémicas volviendo a introducir este tema en la actualidad científica.

La evidencia científica actual señala que la infección crónica asociada con periodontitis, aunque es una infección oral localizada, no está restringida al compartimento periodontal sino que puede tener efectos a nivel sistémico. Estos efectos sistémicos, aunque en la mayoría de los individuos no tienen repercusión clínica, en un hospedador susceptible (por ejemplo en individuos que presentan una enfermedad sistémica preexistente) pueden perjudicarle a nivel de su salud general [Ebersole, Cappelli 2000].

La lesión característica de la periodontitis es la bolsa periodontal. En esta lesión el epitelio está ulcerado, ésta falta de integridad epitelial conlleva que las bacterias o sus productos puedan penetrar en los tejidos y alcanzar la circulación desencadenando episodios de bacteriemias transitorias de origen dental.

Se ha demostrado que los LPS e incluso bacterias Gram-negativas (la *P.g* tiene capacidad para invadir las células endoteliales), así como las citoquinas proinflamatorias presentes en los tejidos periodontales durante el proceso de inflamación, pueden pasar al torrente circulatorio en cantidades patogénicas [Page 1998] [Slots, Ting 1999].

Se ha señalado además que la presencia de una bacteriemia/endotoxemia asintomática inducida por la periodontitis provoca una elevación de la concentración de citoquinas proinflamatorias (como IL-1 β y TNF- α) en plasma. Así lo demuestran Haraszthy y cols. 2000 al detectar la presencia de bacterias periodontopatógenas en vasos sanguíneos.

Algunos autores sugieren incluso que en periodontitis avanzadas, los niveles de IL-1 β y TNF- α están lo suficientemente elevados en el FGC como para pasar al torrente sanguíneo por un fenómeno al que Prabhu y cols. 1996 denominan “systemic dumping”, de forma, que la periodontitis puede inducir a elevar la concentración de estas citoquinas en el plasma.

También existe evidencia que señala que la propia periodontitis puede conducir a elevar los niveles de LDL y TRG [Feingold, Grunfeld 1992] [Iacopino, Cutler 2000].

Además de su posible asociación con hiperlipidemia se ha demostrado recientemente que podría contribuir al estado de RI [Grossi, Ho 2000] [Nishimura, Murayama 2001]. Algunos autores observan que pacientes con periodontitis moderada que gozan de buena salud sistémica presentan niveles de glucosa en plasma significativamente más elevados que sujetos sin periodontitis. Løesche y cols. 2000 sugieren que los pacientes con periodontitis podrían presentar un “estado prediabético” tras el establecimiento de un estado de RI consecuencia de la liberación de citoquinas en respuesta a la presencia de la infección.

Resumiendo, la elevación persistente de IL-1 β , IL-6 y TNF- α tiene numerosos efectos metabólicos: estimula la liberación de proteínas de fase aguda en el hígado (como la proteína C reactiva), altera el metabolismo de las grasas (dando lugar a un estado de hiperlipidemia) y tiene efectos incluso sobre las células β del páncreas. Además el TNF- α al ser un potente inhibidor de la actividad de la tirosínquinasa del receptor para la insulina, ha sido implicado en el desarrollo de RI como factor etiológico [Hotamisligil, Shargill, Spiegelman 1993] [Hotamisligil 1999].

TNF- α es un potente antagonista del sustrato del receptor celular de superficie para la insulina. Se ha demostrado que es capaz de bloquear este receptor al inhibir su fosforilación e impedir la translocación de las proteínas que transportan la glucosa desde el citoplasma a los dominios de membrana. Este bloqueo del receptor para la insulina contribuye al estado de RI al inhibir la acción de dicha hormona, y por tanto, el transporte de la glucosa al interior de la célula.

Esto sería particularmente problemático en diabéticos, puesto que estos individuos ya presentan hiperglucemia, elevación de lípidos en plasma y un rasgo fenotípico de monocitos hipersensibles.

En la literatura actual se plantea la hipótesis de que la periodontitis, aún siendo una infección localizada, pueda incrementar el riesgo de desarrollar una enfermedad sistémica, como la DM, al contribuir en la instauración o exacerbación de un estado proinflamatorio, de hiperlipidemia y de RI, considerando a estos individuos con afectación periodontal severa como sistémicamente comprometidos.

3.6.-PERIODONTITIS Y SUSCEPTIBILIDAD DE ENFERMEDAD SISTÉMICA

Estudios recientes señalan que bacterias de origen oral se asocian con el desarrollo de importantes enfermedades [van Winkelhoff, Slots 1999] y que la infección periodontal influye sobre determinadas patologías sistémicas [Scannapieco 1998].

La evidencia científica acumulada en los últimos años sobre la asociación de la periodontitis con diversas patologías sistémicas justifica para algunos autores el nacimiento de una nueva disciplina conocida como Medicina Periodontal, término acuñado por Steven Offenbacher en el Workshop Mundial de Periodoncia de 1996 [Offenbacher 1996a].

La “Medicina Periodontal” es una disciplina basada en la asociación de la periodontitis con otras patologías sistémicas o situaciones (mortalidad total, enfermedades cardiovasculares, nacimiento de prematuros de bajo peso, Síndrome de Sjögren, osteoporosis, arteriosclerosis, infecciones pulmonares y en otros lugares del cuerpo, DM, etc.) y se centra en la evaluación de estas patologías y su plausibilidad biológica en modelos animales y en humanos [Beck y cols. 1996] [Offenbacher y cols. 1996b] [Najera y cols. 1997] [Scannapieco, Genco 1999] [Grossi, Genco 1998].

La periodontitis puede relacionarse con susceptibilidad a ciertas enfermedades sistémicas de 3 modos:

- Factores de riesgo compartidos. Algunos factores que aumentan el riesgo de los individuos a la periodontitis (tabaco, edad, estrés, polimorfismos de ciertos genes para citoquinas como IL-1 β o TNF- α) pueden aumentar también el riesgo a determinadas enfermedades sistémicas como la enfermedad cardiovascular o la DM.
- El biofilm subgingival: un reservorio de bacterias Gram-negativas. El biofilm se comporta como una fuente de liberación constante de LPS y de otros factores de virulencia bacterianos que tienen acceso al tejido conectivo y al torrente sanguíneo a través del epitelio ulcerado de la bolsa periodontal. En pacientes con periodontitis moderada se estima que el área total de epitelio ulcerado en contacto directo con el biofilm subgingival es muy extensa, aproximadamente de unos 72 cm² (el tamaño de la palma de la mano de un ser humano adulto), si se asume la presencia de un

total de 28 dientes en boca representados por un círculo con un diámetro medio de 10 mm y con una PS media de 5 mm. En los casos de periodontitis severa dicha área puede ser incluso mayor [Page 1998]. Algunos autores señalan en sus estudios que la presencia de bacterias o productos bacterianos en el torrente sanguíneo conlleva importantes alteraciones en las paredes de los vasos sanguíneos y favorece la formación de trombos.

- El periodonto: un reservorio de mediadores de la inflamación. Citoquinas proinflamatorias, como IL-1 β y TNF- α , alcanzan una concentración muy elevada en los tejidos periodontales afectados por periodontitis. El periodonto afectado puede constituir un reservorio de estos mediadores de la inflamación que al pasar a la circulación sanguínea pueden desencadenar efectos a nivel sistémico (como favorecer la adhesión y agregación plaquetaria o la formación de placas de ateroma).

3.7.- PERIODONTITIS COMO FACTOR DE RIESGO PARA LA DIABETES

Recientemente se ha documentado que la periodontitis se comporta como un factor de riesgo para la DM. Tres líneas de evidencia apoyan esta hipótesis:

A.- Estudios que evalúan el papel de la enfermedad periodontal como factor que complica la severidad de la diabetes. *Bacic y cols. 1988, Karjalainen y cols. 1994 y Thorstensson y cols. 1996* demuestran, tanto en DM Tipo 1 como en DM Tipo 2, que los diabéticos con enfermedad periodontal severa (definida como pérdida clínica de inserción) presentan más complicaciones asociadas a DM que los diabéticos sin enfermedad periodontal o con enfermedad periodontal leve. Estos autores sugieren que la presencia de enfermedad periodontal severa confiere un riesgo significativo para el desarrollo de otras complicaciones propias de la DM.

B.- Estudios que evalúan la asociación entre enfermedad periodontal y desestabilización del control metabólico. *Collin y cols. 1998* en un estudio retrospectivo demuestran como los valores de HbA_{1C} se incrementan un 0.5% en 25 sujetos diabéticos Tipo 2 con periodontitis severa no tratada tras un periodo de seguimiento de 2-3 años, independientemente del efecto del tratamiento farmacológico prescrito por el endocrinólogo para tratar la DM. Los autores concluyen que la presencia prolongada de

una periodontitis severa no tratada puede empeorar el control metabólico de estos pacientes.

De forma similar dos años antes, *Taylor y cols. 1996* en un estudio longitudinal prospectivo realizado con indios Pima y un periodo de seguimiento de 2-4 años, ya muestran unos valores de HbA_{1C} más elevados en los individuos que presentan periodontitis severa en la visita inicial (definida como una pérdida ósea $\geq 50\%$) en comparación con aquéllos sin periodontitis o con periodontitis leve.

C.- Estudios que evalúan el efecto del tratamiento periodontal sobre el control metabólico de la diabetes. Al revisar los distintos estudios de intervención publicados se observa que los resultados son diferentes según el tipo de tratamiento aplicado. En este sentido, no todos los autores señalan una mejoría del control glucémico tras realizar el tratamiento periodontal, por lo que la evidencia no es todavía concluyente al respecto [*Gustke 1999*] [*Taylor 1999*].

4.- DIABETES Y PERIODONTITIS

4.1.- ASOCIACIONES EPIDEMIOLÓGICAS

En los años 60 y 70 ya se asociaba la hiperglucemia con predisposición a la enfermedad periodontal.

Rose 1973 en un estudio experimental trató de determinar una relación causa-efecto induciendo en monos un estado de hiperglucemia (durante 4 años) mediante la administración de 3 tipos de sustancias distintas (glucagón, extracto de hormona pituitaria y alloxan). Los resultados de su estudio señalaron que tras el establecimiento de un periodo prolongado de hiperglucemia se desarrolla enfermedad periodontal.

Actualmente existe suficiente evidencia en la literatura para establecer que la presencia de DM incrementa la prevalencia, incidencia y severidad de la periodontitis. Así lo reflejan Aubrey Soskolne y George Taylor en unos excelentes artículos de revisión [*Soskolne 1998*] [*Taylor 2001*].

Concretamente, el Dr. Taylor proporciona un resumen exhaustivo de los estudios epidemiológicos publicados sobre los efectos que la DM ejerce sobre la salud periodontal esquematizándolos según su origen, diseño experimental, tipo de DM, tamaño muestral, variables clínicas consideradas y nivel de evidencia del estudio. (ver **Tabla 4**)

De un total de 48 estudios revisados, 44 estudios (37 de 41 transversales y 7 de 7 longitudinales prospectivos), señalan de forma consistente que la DM es un factor de riesgo para la periodontitis. Se aprecia que en comparación con la gran cantidad de estudios transversales existen muy pocos estudios con diseño experimental longitudinal.

21 estudios analizan individuos con DM Tipo 1. 10 del total de 21 estudios se centran en niños y adolescentes. Los resultados de estos 10 estudios, a excepción del estudio de *Goteiner y cols. 1986*, demuestran una mayor prevalencia, extensión o severidad de al menos una medida o índice de enfermedad periodontal en el grupo de diabéticos. Otro grupo de 6 estudios, con individuos con edades comprendidas entre 15-35 años señalan también mayor prevalencia, extensión o severidad en el grupo diabético. Un tercer grupo de 5 estudios que incluye adultos con edades comprendidas entre 20-70 años,

observan de nuevo en todos ellos una mayor prevalencia, extensión o severidad de al menos una medida o índice de enfermedad periodontal. Entre estos últimos, algunos estudios transversales [Glavind, Lund, Løe 1968] [Hugoson y cols. 1993] [Thorstensson, Hugoson 1993] muestran como a mayor duración de la DM mayor severidad de la enfermedad periodontal (como sucede de forma paralela con otras complicaciones asociadas a DM como la retinopatía y la neuropatía) [Clark, Lee 1995].

El número de estudios que analiza individuos con DM Tipo 2 es menor, concretamente 8 estudios (frente a los 21 que analizan individuos con DM Tipo 1). Sólo 3 del total de 8 estudios se centran en adultos [Morton y cols. 1995] [Novaes, Gutierrez, Novaes 1996] [Sandberg y cols. 2000], los 5 restantes son estudios epidemiológicos sobre la Comunidad de indios Pima del Río Gila en Arizona (población con un componente genético claro de susceptibilidad a DM Tipo 2) que incluyen niños [Nelson y cols. 1990] [Shlossman y cols. 1990] [Emrich, Shlossman, Genco 1991] [Taylor y cols. 1998a] [Taylor y cols. 1998b].

Además 3 de los 8 estudios estiman asociación y riesgo (2 son longitudinales prospectivos y 1 es transversal). Nelson y cols. 1990 estiman que la tasa de incidencia de periodontitis entre la población de indios Pima es 2.6 veces superior en los individuos con DM Tipo 2 que en los no diabéticos. Emrich y cols. 1991 señalan que la DM aumenta 3 veces el riesgo de desarrollar destrucción periodontal. Taylor y cols. 1998b señalan que los pacientes con DM Tipo 2 presentan 4.2 veces mayor probabilidad de perder hueso alveolar que los individuos no diabéticos.

Por otro lado, un meta-análisis realizado con 4 estudios que incluyen 3.524 pacientes diabéticos Tipo 2 mayores de 18 años, demuestra igualmente asociación significativa entre DM Tipo 2 y enfermedad periodontal, mostrando además que estos individuos presentan 2 veces más riesgo de presentar enfermedad periodontal que los no diabéticos, independientemente del efecto de determinadas variables de confusión como edad, sexo o grado de higiene dental del paciente [Papapanou 1996].

Existe un grupo de 10 estudios que analiza indistintamente DM Tipo 1 y 2. Todos son estudios con diseño transversal, en ellos se incluyen pacientes adultos, a excepción de 2 estudios donde se incluyen también niños o adolescentes. Los resultados de 8 del total de 10 estudios señalan mayor prevalencia, extensión o severidad de al menos una

medida o índice de enfermedad periodontal en el grupo de diabéticos, mientras que 2 estudios no encuentran diferencias significativas entre diabéticos y no diabéticos.

Por último, existe un grupo de 9 estudios transversales que no especifica el tipo de DM. En 5 estudios se incluyen sólo adultos. Los resultados señalan mayor prevalencia, extensión o severidad de enfermedad periodontal en el grupo diabético. Además 2 de los 9 estudios, *Grossi y cols. 1994* y *Dolan y cols. 1997* estiman asociación entre DM y severidad de la pérdida clínica de inserción. Sus resultados señalan que un paciente diabético presenta doble probabilidad de pérdida de inserción más severa que uno no diabético.

Como ocurre con otras complicaciones propias de la DM, existe igualmente evidencia para señalar que un mal control glucémico contribuye a una mala salud periodontal. El Dr. Taylor de nuevo, agrupa estos estudios esquematizándolos según su origen, diseño experimental, tipo de DM, edad, resultados, presencia de grupo control y nivel de evidencia del estudio. **(ver Tabla 5)**

De los 34 estudios principales que examinan la relación entre el nivel del control glucémico y el estado periodontal, la mayoría incluyen pacientes con DM Tipo 1 (17 estudios) y predominan los estudios con diseño transversal (25 estudios).

Del total, 16 estudios son publicados antes de 1990 y 18 se publican con posterioridad. Los resultados de 19 estudios (6/16 y 13/18 respectivamente), señalan que los diabéticos con peor control glucémico presentan enfermedad periodontal con más frecuencia o más severa, mientras que los 15 estudios restantes no encuentran diferencias. Por tanto, en la actualidad existe más evidencia científica para establecer que presentar mal control glucémico se asocia con mala salud periodontal.

Sólo 5 estudios analizan exclusivamente diabéticos Tipo 2 [*Ainamo, Ainamo, Uitto 1990*] [*Unal y cols. 1993*] [*Novaes y cols. 1996*] [*Taylor y cols. 1998a*] [*Sandberg y cols. 2000*]. De estos 5 estudios, 4 estudios señalan que un mal control glucémico se asocia de forma significativa con mala salud periodontal.

Tabla 4

Estudios que examinan los efectos que la diabetes ejerce sobre la salud periodontal. [Adaptado de Taylor GW. Bidireccional Interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol* 2001;6(1):99-112].

Referencia	País	Diseño Experimental	Tipo Diabetes	Muestra a.diabetes b.control	Variable Periodontal	Otras variables consideradas	Evidencia
Firatli 97	Turquía	Prospectivo	1	a.44 b.20	IG PS PI	Control glucémico Duración de diabetes	II-2
Cohen y cols. 70	USA	Prospectivo	1	a.21 b.18	IG PI	-----	II-2
Tervonen y cols. 97	Finlandia	Prospectivo	1	a.36 b.10	IG PS PI	Control glucémico Duración y complicación de diabetes	II-2
Novaes y cols. 96	Brasil	Prospectivo	2	a.30 b.30	PS PI	Control glucémico	II-2
Nelson y cols. 90	USA	Prospectivo	2	a.720 b.1553	Pérdida ósea Rx	-----	II-2
Taylor y cols. 98	USA	Prospectivo	2	a.24 b.338	Pérdida ósea Rx	-----	II-2
Taylor y cols. 98	USA	Prospectivo	2	a.21 b.338	Pérdida ósea Rx	Control glucémico	II-2
Goteiner y cols. 86	USA	Transversal	1	a.169 b.80	IG PI I.Russell	-----	III
Harrison y cols. 87	USA	Transversal	1	a.30 b.30	IG PI	Control glucémico	III
Novaes y cols. 91	Brasil	Transversal	1	a.30 b.30	IG PS Pérdida ósea Rx	-----	III
Cianciola y cols. 82	USA	Transversal	1	a.263 b.208	IG PI Pérdida ósea Rx	Duración de diabetes	III
De Pommereau y cols. 92	Francia	Transversal	1	a.85 b.38	IG PI Pérdida ósea Rx	Control glucémico Duración de diabetes	III
Ringelberg y cols. 77	USA	Transversal	1	a.56 b.41	IG IG modificado	-----	III
Firatli y cols. 96	Turquía	Transversal	1	a.77 b.77	IG PS PI	Duración de diabetes	III
Pinson y cols. 95	USA	Transversal	1	a.26 b.24	IG PS PI	Control glucémico Duración de diabetes	III

Faulcon-bridge y cols. 81	Inglaterra	Transversal	1	a.94 b.94	IG	Duración de diabetes	III
Kjellman y cols. 70	Suecia	Transversal	1	a.105 b.52	IG PS Pérdida ósea Rx	Control glucémico Complicación de diabetes	III
Güven y cols. 96	Turquía	Transversal	1	a.10 b.52	IG	-----	III
Rylander y cols. 87	Suecia	Transversal	1	a.46 b.41	IG PS PI Pérdida ósea Rx	Complicación de diabetes	III
Sznajder y cols. 78	Argentina	Transversal	1	a.20 b.26	IG PI	-----	III
Galea y cols. 86	Malta	Transversal	1	a.82 b. se desconoce	PS	Control glucémico Duración de diabetes	III
Hugoson y cols. 89	Suecia	Transversal	1	a.154 b.77	IG PS Pérdida ósea Rx	Duración de diabetes	III
Glavind y cols. 68	Dinamarca	Transversal	1	a.51 b.51	IG PS PI Pérdida ósea Rx	Duración y complicación de diabetes	III
Thorsten-sson y cols. 93	Suecia	Transversal	1	a.117 b.99	IG PS Pérdida ósea Rx	Duración de diabetes y edad de comienzo	III
Tervonen y cols. 2000	Finlandia	Transversal	1	a.35 b.10	Pérdida ósea Rx	Control glucémico Duración de diabetes y severidad (basada en las complicaciones)	III
Morton y cols. 95	Isla Mauricio	Transversal	2	a.24 b.24	IG PS PI	-----	III
Shlossman y cols. 90	USA	Transversal	2	a.736 b.2483	PI Pérdida ósea Rx	-----	III
Emrich y cols. 91	USA	Transversal	2	a.254 b.1088	PI Pérdida ósea Rx	-----	III
Sandberg y cols. 2000	Suecia	Transversal	2	a.102 b.102	IG PS Pérdida ósea Rx	Control glucémico Duración de diabetes	III
Wolf 77	Finlandia	Transversal	1,2	a.186 b.156	IG PI Pérdida ósea Rx	Control glucémico Duración y complicaciones	III
Benveniste y cols. 67	USA	Transversal	1,2	a.53 b.71	IG PS	-----	III
Finestone & Boorujy 67	USA	Transversal	1,2	a.189 b.64	PI	Control glucémico Duración y complicación de diabetes	III

Belting 64	USA	Transversal	1,2	a.78 b.79	PI	Severidad diabetes	III
Oliver & Tervonen 93	USA	Transversal	1,2	a.114 b.15132	PS PI	-----	III
Yavuzylmaz y cols. 96	Turquía	Transversal	1,2	a.17 b.17	PS	-----	III
Bridges y cols. 96	USA	Transversal	1,2	a.118 b.115	IG PS PI	Control glucémico Duración de diabetes	III
Sandler & Stahl 60	USA	Transversal	1,2	a.100 b.3894	Tasa enfermedad periodontal	-----	III
Bacic y cols. 88	Yugoslavia	Transversal	1,2	a.222 b.189	PS	Control glucémico Duración y complicación de diabetes	III
Hove & Stallard 70	USA	Transversal	1,2	a.28 b.16	IG PS Pérdida ósea Rx	Duración y severidad de diabetes	III
Mackenzie & Millard 63	USA	Transversal	No específica	a.124 b.92	Pérdida ósea Rx	-----	III
Sznajde y cols. 78	Argentina	Transversal	No específica	a.63 b.39	IG PI	-----	III
Dolan y cols. 97	USA	Transversal	No específica	a.107 b.554	PI	-----	III
Grossi y cols. 94	USA	Transversal	No específica	a.1426 b.69	PI	-----	III
Tervonen & Knuuttila 86	Finlandia	Transversal	No específica	a.50 b.53	IG PS Pérdida ósea Rx	Control glucémico	III
Campbell 72	Australia	Transversal	No específica	a.70 b.102	I.Russell	-----	III
Albrecht y cols. 88	Hungría	Transversal	No específica	a.1360 b.625	IG I.Russell	-----	III
Szpunar y cols. 89 (NHANES I)	USA	Transversal	No específica	a.474 b.15174	I.Russell	-----	III
Szpunar y cols. 89 (NHANES I)	USA	Transversal	No específica	a.322 b.8040	I.Russell	-----	III

Tabla 5

Estudios que examinan la relación entre el nivel del control glucémico y el estado periodontal. [Adaptado de Taylor GW. *Bidirectional Interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. Ann Periodontol 2001;6(1):99-112*].

Referencia	País	Diseño Experimental	Tipo Diabetes	Edad	Diferencias	Grupo control	Nivel Evidencia
Seppälä, Seppälä, Ainamo 93	Finlandia	Prospectivo	1	Adultos	Sí	No	II-2
Tervonen & Karjalainen 97	Finlandia	Prospectivo	1	Adultos	Sí	Sí	II-2
Karjalainen & Knuuttila 96	Finlandia	Prospectivo	1	Niños	Sí	No	II-2
Firatli 97	Turquía	Prospectivo	1	Niños	Sí	Sí	II-2
Seppälä & Ainamo 94	Finlandia	Prospectivo	1,2	Adultos	Sí	No	II-2
Wolf 77	Finlandia	Prospectivo	1,2	Mixto	No	Sí	II-2
Novaes y cols. 96	Brasil	Prospectivo	2	Adulto	Sí	Sí	II-2
Taylor y cols. 98	USA	Prospectivo	2	Mixto	Sí	Sí	II-2
Sastrowijoto y cols. 89	Países Bajos	Transversal	1	Adultos	No	No	III
Moore y cols. 99	USA	Transversal	1	Adultos	No	No	III
Tervonen y cols. 2000	Finlandia	Transversal	1	Adultos	Sí	Sí	III
Gusberti y cols. 83	USA	Transversal	1	Niños	Sí	No	III
Barnett y cols. 84	USA	Transversal	1	Niños	No	No	III
Harrison & Bowen 87	USA	Transversal	1	Niños	Sí	Sí	III
Sandholm y cols. 89	Finlandia	Transversal	1	Niños	No	Sí	III
de Pommereau y cols. 92	Francia	Transversal	1	Niños	No	Sí	III

Pinson y cols. 95	USA	Transversal	1	Niños	No	Sí	III
Galea y cols. 86	Malta	Transversal	1	Niños y jóvenes	Sí	Sí	III
Kjellman y cols. 70	Suecia	Transversal	1	Niños y jóvenes	Sí	Sí	III
Rylander y cols. 87	Suecia	Transversal	1	Mixto	No	Sí	III
Safkan- Seppälä & Ainamo 92	Finlandia	Transversal	1	Mixto	Sí	No	III
Finestone & Boorujy 67	USA	Transversal	1,2	Adultos	Sí	Sí	III
Bacic y cols. 88	Yugoslavia	Transversal	1,2	Adultos	No	Sí	III
Oliver & Tervonen 93	USA	Transversal	1,2	Adultos	Sí	No	III
Tervonen & Oliver 93	USA	Transversal	1,2	Adultos	Sí	No	III
Bridges y cols. 96	USA	Transversal	1,2	Adultos	No	Sí	III
Ainamo y cols. 90	Finlandia	Prospectivo - case report	2	Adultos	Sí	No	III
Unal y cols. 93	Turquía	Transversal	2	Adultos	Sí	Sí	III
Sandberg y cols. 2000	Suecia	Transversal	2	Adultos	No	Sí	III
Hove & Stallard 70	USA	Transversal	No específica	Adultos	No	Sí	III
Nichols y cols. 78	USA	Transversal	No específica	Adultos	No	No	III
Tervonen & Knuutila 86	Finlandia	Transversal	No específica	Adultos	Sí	Sí	III
Albrecht y cols. 88	Hungría	Transversal	No específica	Mixto	No	Sí	III
Hayden & Buckley	Irlanda	Transversal	No específica	Mixto	No	No	III

Tras examinar los estudios clínicos epidemiológicos publicados, y a pesar de la gran variabilidad en la metodología aplicada en los mismos (diferentes poblaciones de sujetos y diferentes mediciones para evaluar el estado periodontal), podemos señalar que existe evidencia consistente para establecer que existe asociación entre DM y periodontitis.

Aunque la mayoría de estudios revisados son transversales y además se realizan sobre poblaciones de sujetos determinadas (principalmente pacientes seleccionados de hospitales y clínicas), el pequeño grupo de estudios longitudinales prospectivos realizados con diabéticos, tanto Tipo 1 [Cohen y cols. 1970] [Firatli 1997] como Tipo 2 [Nelson y cols. 1990] [Novaes, Gutierrez, Novaes 1996] [Taylor y cols. 1998a,b], demuestra claramente que la incidencia de periodontitis en los pacientes con DM es superior a la del resto de la población.

Además, no sólo se ha demostrado que la incidencia y la prevalencia de la periodontitis son significativamente mayores para individuos diabéticos al compararlos con pacientes no diabéticos, sino que también lo son la severidad y progresión de la destrucción periodontal. Los pacientes diabéticos presentan bolsas periodontales más profundas, mayor movilidad dentaria, mayor pérdida de inserción y menor nivel óseo [De Pomeray, Dargent-Pare, Robert 1992] [Thorstensson, Hugoson 1993] [Seppälä, Seppälä, Ainamo 1993].

También existen estudios que señalan que los diabéticos con peor control glucémico o que presentan complicaciones asociadas a DM (como retinopatía, neuropatía, etc.) presentan enfermedad periodontal con más frecuencia o más severa que los bien controlados o sin complicaciones [Cianciola y cols. 1982] [Rylander y cols. 1986] [Tervonen, Knuuttila 1986] [Rosenthal, Abrams, Kopczyk 1988] [Safkan-Seppälä, Ainamo 1992] [Tervonen, Oliver 1993] [Karjailainen, Knuuttila, von Dickhoff 1994] [Seppälä, Ainamo 1994] [Thorstensson, Kuylenstierna, Hugoson 1996] [Taylor y cols. 1998a].

De todo ello, se puede concluir, que la DM es un claro factor de riesgo en la enfermedad periodontal.

No parece existir ningún estudio publicado que examine la prevalencia de DM en pacientes con o sin periodontitis a excepción del análisis de la base de datos del NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) que realizan Aubrey Soskolne y Avigdor Klinger [Soskolne, Klinger 2001].

Los resultados de este análisis realizado sobre un total de 13.471 individuos confirman, por un lado, los resultados previos mostrados por múltiples estudios, es decir, que existe una prevalencia mayor de periodontitis en individuos diabéticos que en no-diabéticos (17.3% vs 9%). Observan que de 928 pacientes con DM 161 presentan periodontitis, mientras que de 12.543 pacientes sin DM, 132 presentan periodontitis.

Por otro lado, también revelan que en pacientes con periodontitis la prevalencia de DM es doble que la observada en pacientes sin periodontitis (12.5% vs 6.3%). Observan que de 1.293 pacientes con periodontitis 161 son diabéticos, mientras que de 12.178 pacientes sin periodontitis, 767 son diabéticos.

Ambas asociaciones son estadísticamente significativas. Este artículo de revisión reciente confirma la evidencia ya existente de que la periodontitis es más prevalente en individuos con DM y sugiere que la DM es más prevalente en individuos con periodontitis.

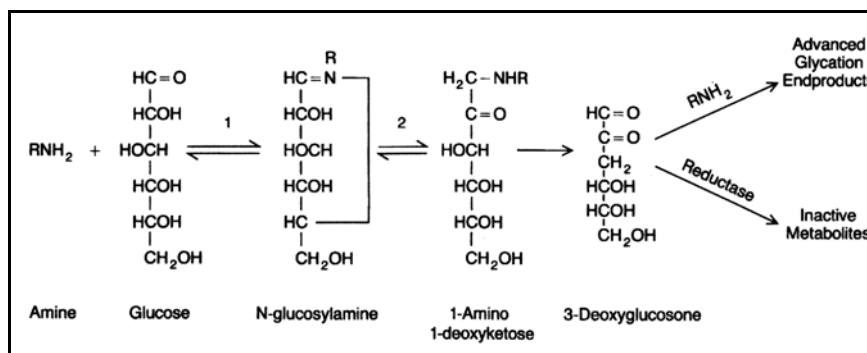
4.2.- PATOGENIA DE UNA RELACIÓN BIDIRECCIONAL

La relación que se establece entre DM y periodontitis es bidireccional. La interrelación entre periodontitis y DM proporciona un buen ejemplo de enfermedad sistémica que predispone a una infección, y una vez establecida, ésta a su vez empeora la condición sistémica [Grossi, Genco 1998]. Se establece así una relación compleja en los dos sentidos creándose un círculo vicioso que exacerba el desarrollo de ambas patologías en caso de estar presentes [Mealey 1999a] [Mealey 2000] [Amaro, Sanz 2002].

4.2.1.- PRODUCTOS FINALES DE GLICOSILACIÓN AVANZADA (AGEs)

El estado hiperglucémico y de hiperlipidemia provoca un proceso de oxidación y glicosilación no enzimática (“reacción de Millard”) en diversas proteínas y lípidos (hemoglobina, albúmina, fibrinógeno, fibrina, LDL, HDL, colágeno, tubulina, mielina, etc.). Este proceso afecta tanto a proteínas estructurales de los tejidos (colágeno) como a proteínas circulantes (hemoglobina).

Inicialmente este proceso comienza con la formación rápida de productos de carácter reversible conocidos como bases Schiff que se transforman en productos de glicosilación iniciales más estables tipo Amadori. Posteriormente tiene lugar la formación de productos de carácter irreversible que se acumulan durante años en el plasma, en las paredes de los vasos sanguíneos y en los tejidos, incluido el tejido gingival (su acumulación depende fundamentalmente de la concentración de glucosa en sangre y el tiempo). Estos productos de carácter irreversible son conocidos genéricamente como productos finales de glicosilación avanzada ó AGEs. **(ver Fig. 5)**

**Figura 5**

Formación de AGEs a partir de la glucosa. [Adaptado de Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care* 1992;15:1835-43].

Este proceso de glicosilación conlleva importantes efectos. Por un lado, la alteración estructural y funcional de múltiples moléculas, y por otro, un aumento del estrés oxidativo que supone el acúmulo de AGEs en los tejidos. En los pacientes diabéticos, se produce autooxidación de estos productos glicosados los cuales originan radicales libres que aumentan el efecto nocivo a nivel tisular [Baynes 1991] [Brownlee 1992] [Brownlee 1994].

La formación de AGEs tiene un papel esencial en el desarrollo de las complicaciones clásicas asociadas a DM. Hoy en día, se plantea incluso, que podría explicar, al menos en parte, el desarrollo de las manifestaciones periodontales en pacientes diabéticos.

Los AGEs pueden ejercer sus efectos patogénicos de varios modos, incluso en ausencia de receptores, sin embargo, muchos de sus efectos patogénicos son mediados directamente por receptores específicos e implican a una superfamilia de moléculas inmunoglobulinas de superficie celular. El receptor específico de superficie celular mejor caracterizado, entre los que presentan alta afinidad por los AGEs, es conocido como RAGE (Receptor for Advanced Glycation End products) [Neeper y cols. 1992].

En condiciones de normoglucemia, este receptor RAGE se expresa a bajos niveles, sin embargo, en individuos afectados de DM, de Alzheimer o de fallo renal, su expresión aumenta notablemente.

Este receptor consta de una región extracelular que contiene 332 aminoácidos con un dominio de inmunoglobulina tipo “V” seguido por dos dominios tipo “C”. Múltiples poblaciones celulares tienen capacidad para expresarlo en su superficie: células

endoteliales, fagocitos mononucleares, células del músculo liso, fibroblastos, neuronas, etc.

Diversos estudios experimentales *in vitro* e *in vivo* han demostrado en individuos diabéticos que la unión ligando-receptor o la interacción AGE-RAGE conlleva importantes alteraciones de la función celular e induce también la producción de radicales libres tras desencadenar un proceso de estrés oxidativo celular.

Por esta razón, algunos autores han desarrollado trabajos de investigación en este campo que demuestran como, tras la interacción entre los AGEs y los RAGEs, tiene lugar la puesta en marcha de mecanismos de señalización intracelular que conllevan una alteración en el fenotipo celular. Esta alteración propicia la generación de un ambiente proinflamatorio resultando en el desarrollo de lesiones en los vasos y una alteración de la respuesta reparativa normal.

En el compartimento periodontal, la unión receptor-ligando ocasiona importantes alteraciones en la función de distintas células, potenciándose así la respuesta inflamatoria desencadenada frente al estímulo bacteriano, aumentando la hiperpermeabilidad vascular, la liberación de citoquinas proinflamatorias y la actividad de las MMPs que destruyen las estructuras periodontales ya modificadas por el acúmulo de AGEs [Lalla y cols. 2000a].

Cuando los AGEs se unen a los RAGEs localizados en:

- Las células endoteliales, aumenta su permeabilidad y la expresión de la selectina VCAM-1 (molécula de adhesión).
- Los monocitos, aumenta su quimiotaxis y activación, con liberación de niveles exagerados de citoquinas proinflamatorias y radicales de oxígeno.
- Los fibroblastos, se reduce la síntesis de colágeno.

Todo ello contribuye a exacerbar y perpetuar la respuesta inflamatoria, contribuyendo a una mayor destrucción tisular a nivel periodontal.

4.2.2.- EFECTOS DE LA DIABETES SOBRE EL PERIODONTO

Los mecanismos biológicos mediante los que la DM afecta al periodonto son similares a los responsables del desarrollo de las complicaciones clásicas asociadas a la misma y parecen ser multifactoriales:

A.- Alteraciones vasculares. En el tejido gingival de individuos diabéticos las paredes de los vasos sanguíneos presentan un mayor grosor y una alteración de su membrana basal (“microangiopatía gingival”) [Frantzis, Reeve, Brown 1971] [Seppälä, Sorsa, Ainamo 1997]. Estas alteraciones son similares a las observadas en otros órganos afectados por la DM, como por ejemplo, en los riñones.

El engrosamiento y alteración de la membrana basal de los vasos sanguíneos dificulta: la migración de PMNs, el intercambio de nutrientes, la eliminación de residuos metabólicos así como la difusión de O₂, de factores séricos como anticuerpos, etc. Esto contribuye al establecimiento de lesiones más severas y a una peor respuesta de cicatrización en estos pacientes.

Listgarten y cols. 1974 evidencian un engrosamiento de la lámina densa de la lámina basal en los tejidos periodontales de pacientes diabéticos. En ellos el grosor se ve multiplicado por cuatro. Se cree que este aumento del grosor es debido al depósito de sustancias fibrilares (derivadas del proceso de glicosilación no enzimática del colágeno) que se acumulan en la lámina densa alterándola estructuralmente, y comprometiendo las funciones de anclaje y unión entre epitelio y tejido conjuntivo.

B.- Glicosilación de proteínas. El proceso de glicosilación no enzimática da lugar a los AGEs (proteínas y lípidos glicosilados de forma no enzimática). Los AGEs alteran la función de numerosos componentes de la matriz extracelular modificando las interacciones matriz-matriz y células-matriz. Estas alteraciones conllevan efectos perjudiciales a nivel de distintos tejidos diana (riñones, ojos, etc.), especialmente en relación a la estabilidad del colágeno e integridad de los vasos sanguíneos.

Los AGEs se producen espontáneamente en individuos sanos. Sin embargo, niveles elevados de glucosa en sangre conllevan una formación acelerada de estos productos y su acúmulo en el plasma, en las paredes de los vasos sanguíneos y en los tejidos de sujetos diabéticos.

Se ha demostrado que los AGEs se acumulan también en el tejido gingival de los pacientes diabéticos. *Schmidt y cols. 1996* señalan que las muestras de tejido gingival procedentes de pacientes adultos diagnosticados de DM presentan mayores cantidades de estos productos que las correspondientes a pacientes no diabéticos. Los autores plantean como hipótesis que la interacción de los AGEs con receptores celulares específicos presentes en diversas poblaciones celulares a nivel del tejido gingival conlleva una sobreestimulación de las mismas que conducirá a una respuesta inmuno-inflamatoria crónica.

C.- Alteraciones en el metabolismo del colágeno y aumento de la actividad de las enzimas que lo degradan. La hiperglucemia afecta tanto a la síntesis como a la maduración y homeostasis del colágeno. El colágeno es el componente básico del periodonto siendo sintetizado por fibroblastos gingivales y del ligamento periodontal.

Estudios experimentales *in vitro*, con animales (ratas a las que inducen experimentalmente DM mediante la administración de estreptozotocina que causa un estado hiperglucémico por déficit insulínico) y en humanos, demuestran como los fibroblastos gingivales y del ligamento periodontal de pacientes diabéticos producen menor cantidad de colágeno y de otros componentes de la matriz extracelular (glicosaminoglicanos) en comparación con los fibroblastos de pacientes no diabéticos [*Willershauschen-Zonchen, Lemmen, Hamm 1991*] [*Sasaki y cols. 1992*].

Además de una reducción en la síntesis de colágeno, estos pacientes presentan una mayor actividad colagenolítica con mayores niveles de colagenasas a nivel del tejido gingival [*Golub, Schneir, Ramamurthy 1978*] [*Ramamurthy, Golub 1983*] [*Schneir, Ramamurthy, Golub 1984*]. Se observa que este aumento de la actividad colagenolítica a nivel gingival es de carácter endógeno, siendo independiente de la presencia de bacterias y pudiendo ser inhibido mediante la administración de tetraciclinas [*Golub y cols. 1983*] [*Sorsa y cols. 1992*].

El estado hiperglucémico conlleva también glicosilación del colágeno. La glicosilación del colágeno tipo IV conduce a un engrosamiento de las membranas basales como ya hemos visto. La glicosilación del colágeno Tipo 1 (contenido en tejido gingival, ligamento periodontal y hueso alveolar) resulta en un aumento del entrecruzamiento de

esta molécula, reduciéndose su solubilidad y su tasa de renovación [Golub, Garant, Ramamurthy 1977] [Ryan, Ramamurthy, Golub 1995] [Ryan, Golub 2000].

D.- Aumento de los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos (TRG) en suero. Los pacientes con DM Tipo 2 presentan con frecuencia niveles elevados de LDL y TRG en plasma. Este aumento altera la vascularización ya que favorece la formación de placas de ateroma y estrecha la luz de los vasos sanguíneos [Cutler y cols. 1999b].

Los resultados del estudio de Cutler y cols. 1999a indican que en pacientes diabéticos Tipo 2, un mal control metabólico conlleva un aumento de los niveles de TRG en plasma, y esto se asocia con un empeoramiento de su estado periodontal.

E.- Aumento del nivel de glucosa en el fluido gingival crevicular (FGC). Un aumento del nivel de glucosa en sangre se refleja en un aumento del nivel de glucosa en saliva y en FGC [Ficara y cols. 1975].

No se ha demostrado que el aumento del nivel de glucosa en el FGC de pacientes con DM se asocie con una alteración de la flora subgingival en comparación con sujetos no diabéticos, pero sí existen estudios experimentales que muestran como determinadas células del ligamento periodontal, concretamente los fibroblastos, presentan alteraciones funcionales en presencia de un medio hiperglucémico [Nishimura y cols. 1998].

Un estudio experimental in vitro demuestra que los fibroblastos del ligamento periodontal humano cultivados a altas concentraciones de glucosa (450 mg/dL) presentan mayor expresión del receptor para la fibronectina VLA-5 que las mismas células cultivadas a concentraciones fisiológicas. Este incremento en los niveles de receptores para la fibronectina resulta en una mayor adhesividad de los fibroblastos y una menor respuesta quimiotáctica tras ser estimulados con factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Los autores plantean como hipótesis que estas alteraciones podrían comprometer la cicatrización en los pacientes diabéticos periodontales, lo que a su vez podría agravar el curso clínico de las lesiones en estos pacientes [Nishimura y cols. 1996].

F.- Alteración de la respuesta inmune del hospedador. La composición de la flora subgingival de las localizaciones enfermas en pacientes periodontales con DM Tipo 1 y

Tipo 2 es similar a la observada en pacientes sanos con periodontitis crónica [Zambon y cols. 1988] [Sastrowijoto y cols. 1989] [Sbordone y cols. 1998]. Oliver y Tervonen 1994 señalan que la mayor susceptibilidad de periodontitis observada en los pacientes con DM no se relaciona con unos niveles elevados de placa, cálculo o patógenos periodontales.

Sin embargo, la respuesta inmune del paciente diabético está alterada [Mowat, Baum 1971] [Marhoffer y cols. 1992]. Varios estudios señalan alteraciones en la función de los PMNs de pacientes diabéticos (defectos en la adherencia, quimiotaxis y/o fagocitosis), lo que podría conducirles a una mayor destrucción periodontal en presencia de un estímulo bacteriano [Manouchehr-Pour y cols. 1981a,b] [McMullen y cols. 1981] [Bissada y cols. 1982] [Cutler y cols. 1991].

Manouchehr-Pour y cols. 1981a,b en un estudio experimental, evalúan la respuesta quimiotáctica de los neutrófilos en 32 pacientes (14 diabéticos Tipo 1 y 18 individuos sanos). Los resultados del estudio indican que los pacientes diabéticos con periodontitis severa presentan una respuesta quimiotáctica significativamente menor que los diabéticos afectados de periodontitis leve y los pacientes no diabéticos con periodontitis leve/severa, independientemente del agente quimiotáctico empleado. Los autores señalan que existe una alteración de la quimiotaxis en los pacientes con DM y afectación periodontal severa.

El estudio de Bissada y cols. 1982 también muestra correlación entre severidad de la destrucción periodontal y alteración de la quimiotaxis en diabéticos. McMullen y cols. 1981 al evaluar individuos afectados de periodontitis severa con antecedentes familiares de DM plantean que esta alteración puede tener un origen genético.

La otra línea celular crítica en la respuesta del hospedador la constituyen los monocitos y los macrófagos. Diversos estudios indican que el paciente con DM presenta un fenotipo de monocitos hiperinflamatorios ($M\phi^+$) con mayor secreción de citoquinas de carácter catabólico en comparación con individuos no diabéticos. Este fenotipo puede predisponer al sujeto diabético a desarrollar una mayor destrucción periodontal en presencia de un estímulo bacteriano [Yalda, Offenbacher, Collins 1994] [Offenbacher 1996a].

Los estudios de Salvi y cols. 1997a,b muestran como los pacientes con DM Tipo 1 presentan una respuesta monocítica proinflamatoria sobreestimulada que tiene como

resultado un aumento en la producción de TNF- α e IL-1 β , lo cual se relaciona con una mayor severidad de enfermedad periodontal en estos sujetos.

Por otro lado, los AGEs que se acumulan en el periodonto interaccionan con receptores específicos (RAGEs) localizados sobre la superficie celular de distintas poblaciones celulares, como por ejemplo los monocitos. Diversos autores señalan que tras la unión de los AGEs con los RAGEs de los monocitos se pone en marcha una respuesta inflamatoria exagerada frente al estímulo bacteriano induciendo un aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias [Lalla y cols. 1998a] [Lalla y cols. 2000a].

4.2.3.- MECANISMOS PROPUESTOS PARA EXPLICAR ESTA INTERACCIÓN

Históricamente, la investigación realizada para establecer el por qué de la asociación entre ambas patologías sólo se centró en mostrar alteraciones a nivel local, no abordándose el nivel sistémico. Así, diversos estudios mostraron alteraciones localizadas a nivel del periodonto, más concretamente, en los vasos sanguíneos, en el metabolismo del colágeno y en la respuesta inmune del hospedador.

Sin embargo, en los últimos años se vienen realizando estudios experimentales a nivel celular y molecular, tanto en animales como en humanos, para identificar los cambios fisiológicos a nivel sistémico que son comunes a ambas patologías. Se ha descrito incluso una cierta predisposición genética [Salvi y cols. 1997c].

Este tipo de estudios se centra fundamentalmente en el estudio del fenotipo celular inmune y en la elevación de la concentración de determinadas citoquinas y de los niveles de lípidos en plasma [Prabhu, Michalowicz, Mathur 1996] [Doxey, Cutler, Iacopino 1998] [Cutler y cols. 1999a,b].

Dentro de este contexto, hoy en día, se plantea la hipótesis de que la periodontitis pueda incrementar el riesgo de desarrollar una enfermedad sistémica, como la DM, al contribuir en la instauración o exacerbación de un estado proinflamatorio.

De hecho, los distintos estudios que abordan los mecanismos subyacentes que aumentan la periodontitis en individuos diabéticos, y que tratan de explicar cómo la periodontitis contribuye a empeorar el control metabólico de sujetos con DM, están relacionados por un aspecto común: una fuerte respuesta inflamatoria caracterizada por una gran secreción de mediadores de la inflamación.

Hasta la fecha son varios los mecanismos que se proponen:

1º.- En la Universidad de Columbia se han desarrollado estudios que señalan que los AGEs pueden estar implicados en la patogénesis de la periodontitis asociada a DM [Lalla y cols. 2001].

Schmidt y cols. 1996 tras examinar el tejido gingival humano obtenido de un total de 9 pacientes con periodontitis moderada-severa que fueron sometidos a tratamiento periodontal quirúrgico, 4 pacientes diabéticos (1 paciente Tipo 1; 3 pacientes Tipo 2) y 5 pacientes no diabéticos, mostraron en sus resultados diferencias significativas entre ambos grupos. Concretamente señalaron que las muestras de tejido gingival de los pacientes diabéticos presentaban prácticamente el doble de contenido en AGEs y un aumento en la expresión de la oxigenasa-1 (un marcador de estrés oxidativo celular).

Con el objetivo de demostrar esta suposición, este grupo de investigadores desarrolla diversos estudios experimentales realizados con animales, ratones a los que se induce experimentalmente DM y periodontitis (mediante inyecciones con estreptozotocina e inoculación de la *P.g* respectivamente).

Así *Lalla y cols. 1998a,b* utilizando este modelo experimental animal, demuestran como a los 2 y 3 meses los ratones diabéticos presentan una mayor pérdida ósea y una mayor actividad colagenolítica que los controles. Los autores sugieren que la interacción entre AGEs-RAGEs juega un papel fundamental y complejo en la patogénesis de la infección periodontal en pacientes diabéticos al desencadenar una respuesta inmune del hospedador exagerada y contribuir en la destrucción tisular [*Lalla y cols. 2000a*].

Utilizando este mismo modelo experimental animal, posteriormente llevan a cabo un estudio para evaluar los niveles de ciertas citoquinas, MMPs y la pérdida de hueso alveolar tras conseguir bloquear este tipo de receptor celular (RAGE), y por tanto, su activación [*Lalla y cols. 2000b*].

Estudios previos demuestran que cuando los AGEs se unen a los RAGEs localizados en las células endoteliales, aumenta su permeabilidad y la expresión de la selectina VCAM-1; que cuando se unen a monocitos, aumenta su quimiotaxis y la liberación de radicales de oxígeno y citoquinas proinflamatorias; y que cuando se unen a fibroblastos, se reduce la síntesis de colágeno. Estas alteraciones dan lugar a un estado

proinflamatorio y a una disminución de la capacidad de cicatrización de los tejidos en los pacientes diabéticos.

Según este grupo de investigación, la interacción AGE-RAGE en las células presentes a nivel periodontal conduce a la alteración de dichas células y es esa disfunción la que, al menos parcialmente, podría explicar las manifestaciones periodontales en los pacientes diabéticos. Además, este mismo mecanismo ha sido implicado en el desarrollo de otras complicaciones propias de la DM como son las alteraciones microvasculares [Baynes 1991] [Brownlee 1992] [Brownlee 1994]. (ver Fig. 6)

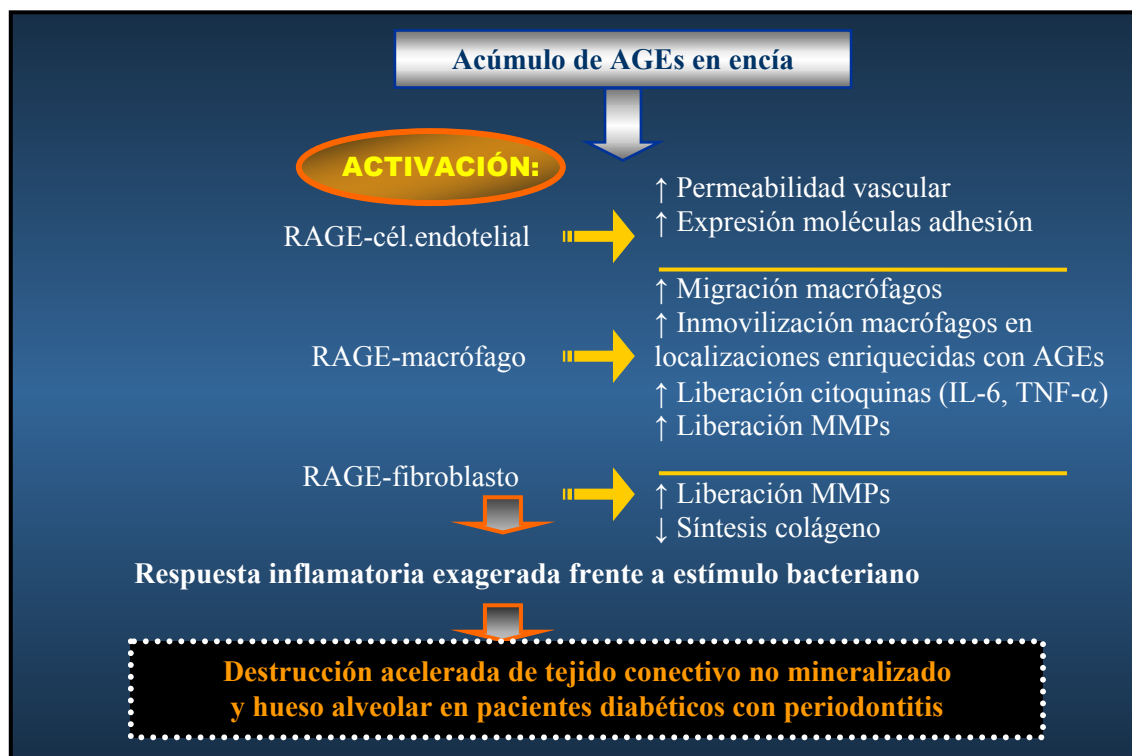


Figura 6

Modelo conceptual sobre la interacción entre AGEs-RAGEs en la patogénesis de la periodontitis asociada a diabetes mellitus. [Adaptado de Lalla E, Lamster IB, Drury S, Fu C, Schmidt AM. Hyperglycemia, glycoxidation and receptor for advanced glycation endproducts: potencial mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis. *Periodontology 2000* 2000;23:50-62].

En la actualidad siguen desarrollando trabajos de investigación encaminados a demostrar que la interacción entre AGEs-RAGEs juega un papel importante en la patogénesis de las complicaciones asociadas a DM, incluida la periodontitis, proponiendo incluso un nuevo enfoque terapéutico mediante el uso de nuevos agentes para controlar estas interacciones, por ejemplo, mediante el bloqueo de RAGEs [Lamster, Lalla 2001].

2º.- El mecanismo de interacción propuesto por el Dr. Iacopino se relaciona con el efecto combinado de la hiperglucemia e hiperlipidemia [Iacopino 2001].

La hiperglucemia estimula el estado proinflamatorio. La periodontitis, a su vez, puede contribuir en este proceso al ser considerada como una agresión patógena e inflamatoria crónica a nivel sistémico.

La hiperlipidemia (definida como niveles elevados de LDL, TRG y ácidos grasos libres en plasma) conlleva alteraciones en las membranas celulares que resultan en disfunción celular. Las propiedades físicoquímicas de estas membranas están determinadas en gran medida por la naturaleza de los ácidos grasos contenidos en la bicapa de fosfolípidos. Se ha demostrado que alteraciones en los lípidos del medio extracelular ejercen grandes efectos sobre los mecanismos de señalización celular vía receptores [Doxey, Cutler, Iacopino 1998].

Anthony Iacopino hace hincapié en la necesidad de considerar los niveles de lípidos en plasma cuando se evalúa la enfermedad periodontal en diabéticos. (ver Fig. 7)

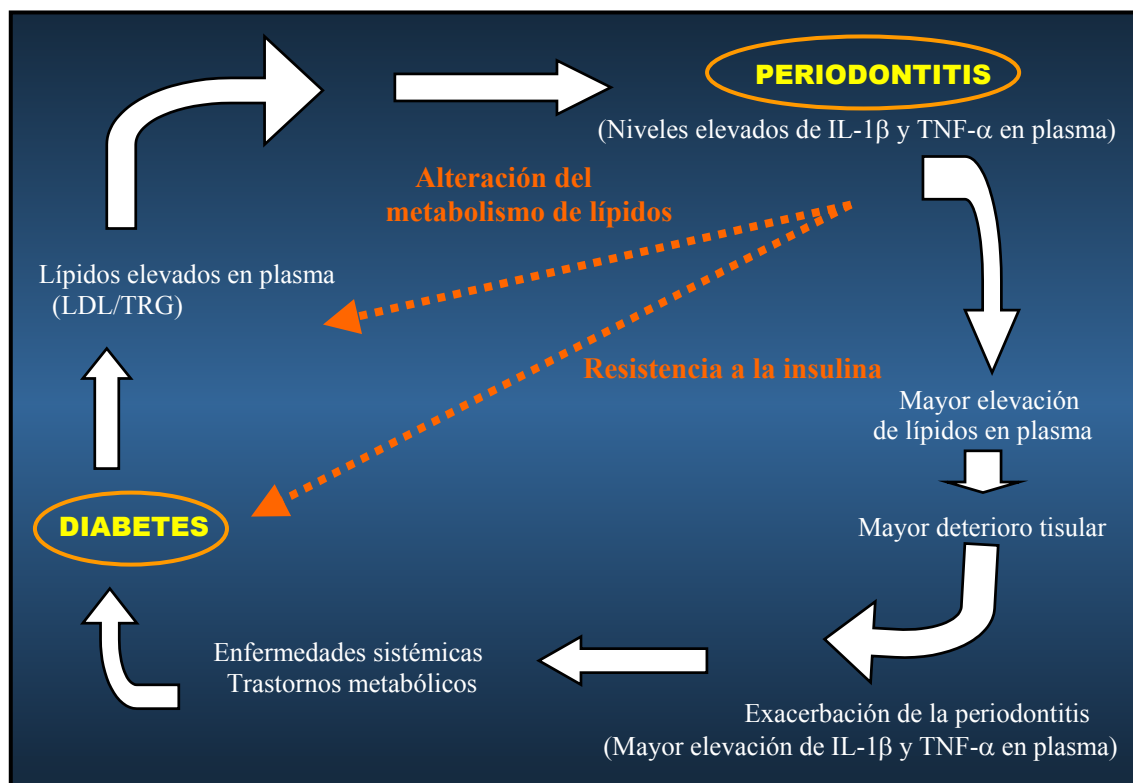


Figura 7

Modelo conceptual sobre los mecanismos básicos implicados en la interrelación sinérgica entre diabetes y periodontitis. [Adaptado de Iacopino A. *Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation*. Ann Periodontol 2001;6(1):125-37].

3°.- Los Dres. Donahue y Nishimura sugieren que son la hiperinsulinemia y el estado de RI los mecanismos patogénicos involucrados [Donahue, Tiejian 2001] [Nishimura y cols. 2003].

Richard Donahue y Fusanori Nishimura señalan que el $\text{TNF-}\alpha$ podría ser una molécula clave en la relación bidireccional existente entre DM y periodontitis.

Estos autores proponen unos modelos conceptuales sobre la conexión entre inflamación y estado de RI con el riesgo de desarrollo de varias enfermedades sistémicas crónicas, incluida la DM Tipo 2, y sobre cómo esta citoquina es clave en la asociación biológica entre diabetes y periodontitis. (ver Fig. 8 y 9)

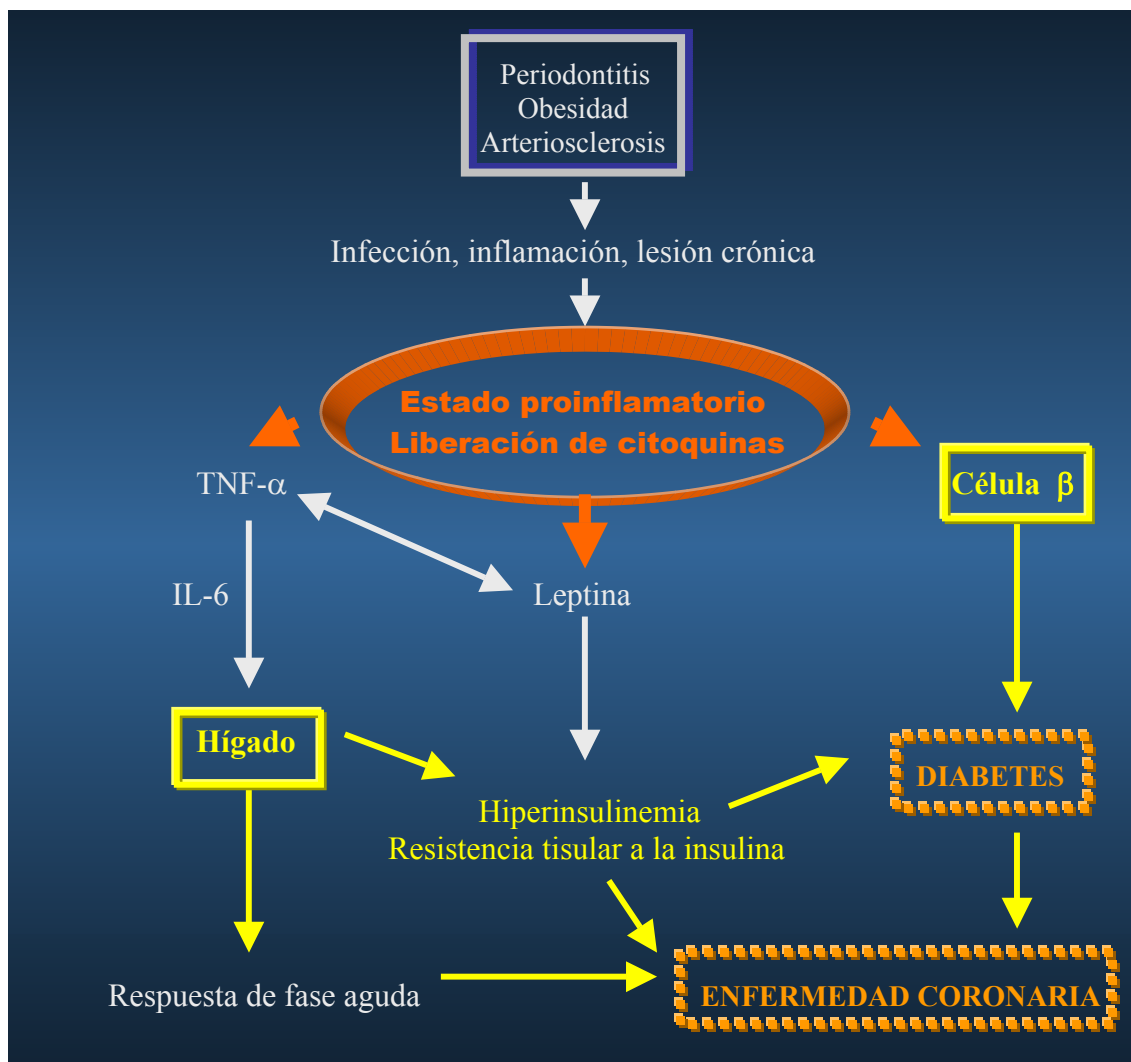


Figura 8

Modelo conceptual sobre la conexión entre inflamación y resistencia a la insulina con riesgo de desarrollo de varias enfermedades sistémicas crónicas. [Adaptado de Donahue RP, Tiejian W. Insulin resistance and periodontal disease: an epidemiologic overview of research needs and future directions. *Ann Periodontol* 2001;6(1):119-24].

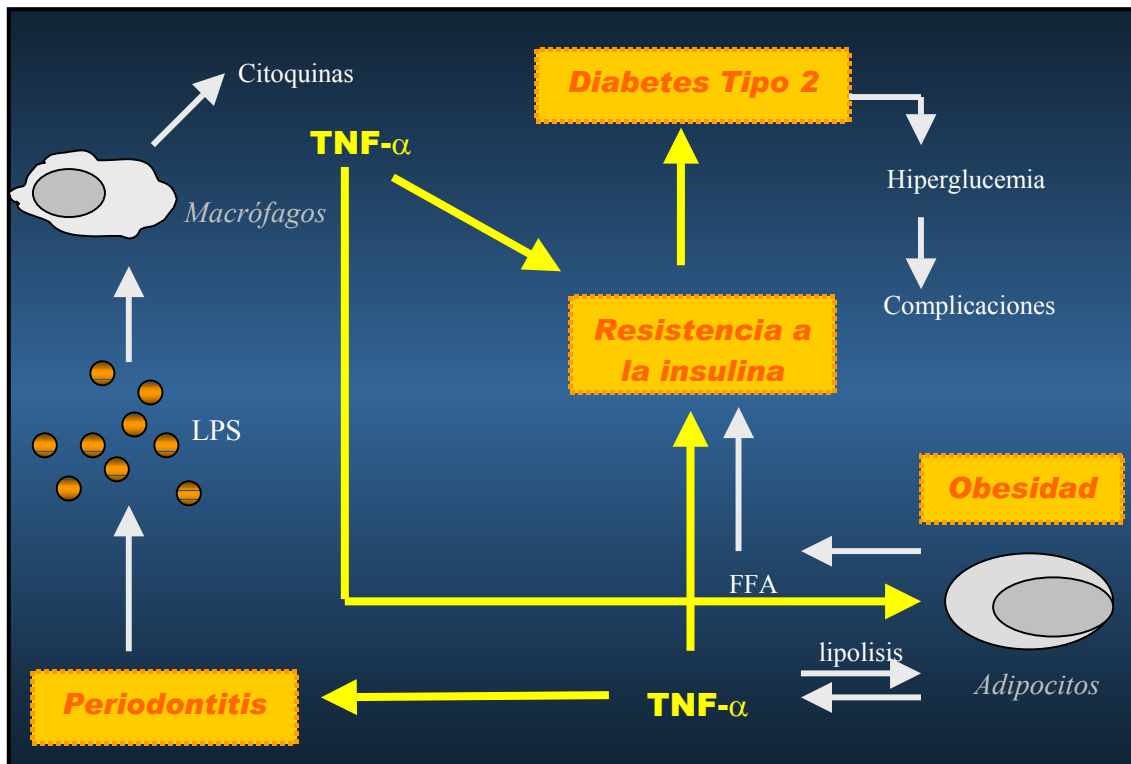


Figura 9

Modelo conceptual sobre cómo TNF- α es una molécula clave en la relación bidireccional entre diabetes y periodontitis. [Adaptado de Nishimura F, Iwamoto Y, Mineshiba J, Shimizu A, Soga Y, Murayama Y. *Periodontal Disease and Diabetes Mellitus: The Role of Tumor Necrosis Factor- α in a 2-Way Relationship*. *J Periodontol* 2003;74:97-102].

La asociación del aumento en los niveles de insulina circulante con la respuesta inflamatoria, en concreto con los niveles de TNF- α , puede deberse al establecimiento de un círculo vicioso al bloquear el TNF- α el receptor celular de superficie para la insulina.

Se ha demostrado en humanos que el TNF- α impide la autofosforilación de los sustratos IRS-1 del receptor de la insulina (al reducir la actividad de la tirosínquinasa), inhibiendo, por tanto, la acción de dicha hormona.

Una elevación en la concentración sérica de TNF- α podría exacerbar una periodontitis preexistente al estimular a los fibroblastos para que sintetizen enzimas que degradan la matriz y al inducir actividad osteoclástica.

A su vez el TNF- α liberado localmente como consecuencia de la infección periodontal, podría actuar de forma sinérgica agravando el estado de RI ya presente en pacientes diabéticos según el modelo conceptual propuesto por la Dra. Grossi [Grossi 2001]. **(ver Fig. 10)**

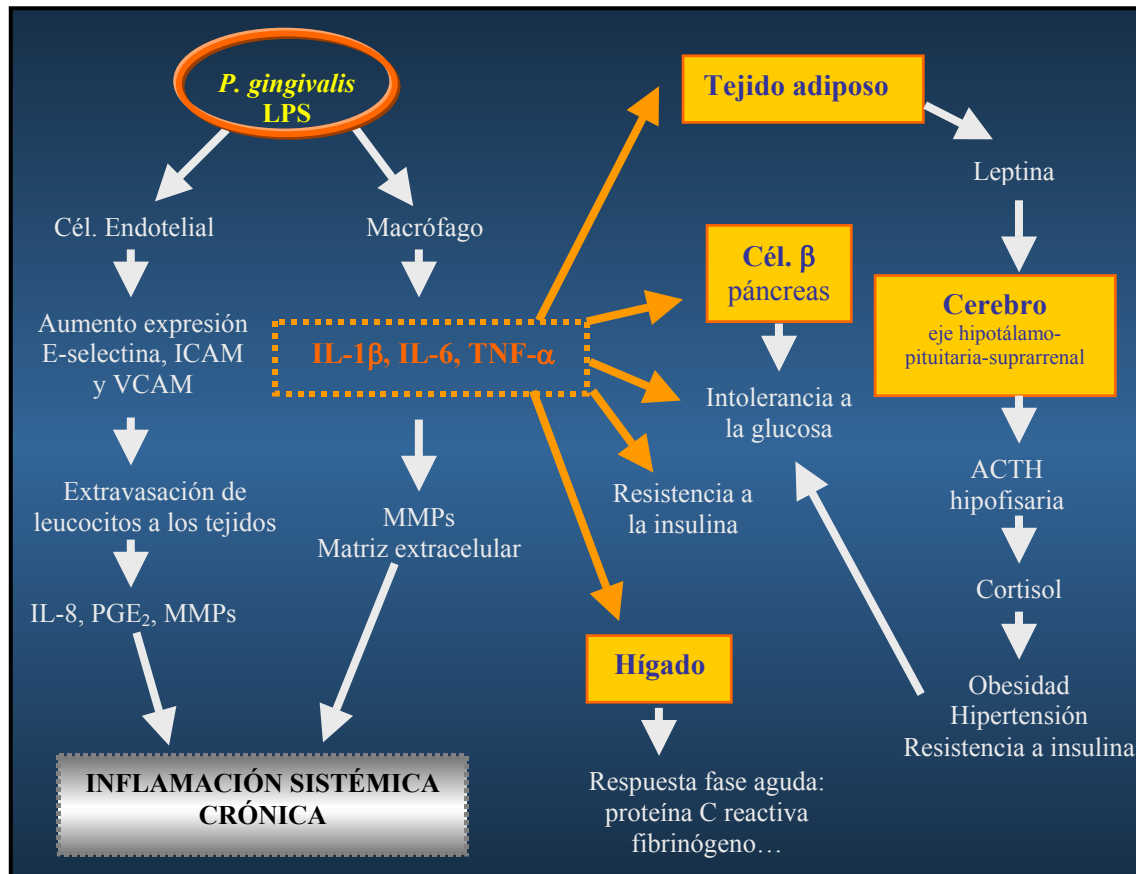


Figura 10

Modelo conceptual sobre como la periodontitis contribuye a la respuesta inflamatoria sistémica complicando la diabetes. [Adaptado de Grossi SG. *Treatment of periodontal disease and control of diabetes: an assesment of the evidence and need for future research. Ann Periodontol* 2001;6(1):138-45].

Se ha demostrado que el tratamiento periodontal reduce los niveles séricos de TNF- α en pacientes con periodontitis y DM Tipo 2 [Iwamoto y cols. 2001]. Esta reducción se correlaciona con una mejoría de su control metabólico. Los autores sugieren que podría ser debido a que mejora la sensibilidad de los tejidos por la insulina.

4º.- Los Dres. Salvi, Yalda y Offenbacher plantean que los pacientes con periodontitis asociada a DM podrían presentar un fenotipo de monocitos hiperinflamatorios ($M\phi^+$) [Salvi, Beck, Offenbacher 1998].

El concepto “fenotipo de monocitos hiperinflamatorios” se introdujo por primera vez en un estudio experimental para señalar sujetos periodontalmente susceptibles [Garrison, Nichols 1989].

Estos autores, tras desarrollar diversos estudios experimentales en humanos, sugieren que este rasgo fenotípico $M\phi^+$ (“patrón hipersecretorio monocítico”) puede predisponer

a los pacientes diabéticos a presentar mayor destrucción tisular periodontal y/o a la instauración de otras enfermedades sistémicas.

Proponen que los pacientes diabéticos Tipo 1 están predispuestos a responder de forma exagerada frente a la infección periodontal al presentar una respuesta monocítica exagerada frente a la agresión bacteriana (la liberación de mediadores de la inflamación y citoquinas proinflamatorias está sobreestimulada) [Offenbacher, Heasman, Collins 1993].

Salvi y cols. 1997a seleccionan un total de 49 pacientes que presentan distintos grados de severidad de enfermedad periodontal (32 pacientes diabéticos Tipo 1 y 17 pacientes no diabéticos). Clasifican los pacientes en 3 grupos de estudio: grupo A (8 pacientes diabéticos Tipo 1 con gingivitis o periodontitis leve), grupo B (24 pacientes diabéticos Tipo 1 con periodontitis moderada-severa) y grupo control (17 pacientes no diabéticos que presentan distintos grados de afectación periodontal).

Los resultados del estudio muestran que los pacientes diabéticos en respuesta a la presencia de distintas concentraciones de LPS de *P.g* (0, 0.003, 0.03, 0.3 y 3 $\mu\text{g/mL}$) muestran una producción monocítica significativamente superior de TNF- α ($p < 0.05$) en comparación a los pacientes no diabéticos.

También indican diferencias significativas en la secreción de TNF- α ($p < 0.05$) entre los grupos de pacientes diabéticos (grupos A y B), siendo superior para el grupo B (diabéticos Tipo 1 con periodontitis moderada-severa).

Los autores señalan que los pacientes con DM presentan un fenotipo de monocitos hiperinflamatorios ($\text{M}\Phi^+$) con mayor secreción de TNF- α (aproximadamente unas 4.6 veces) en respuesta al estímulo bacteriano en comparación con no diabéticos.

En otro estudio muestran una respuesta inflamatoria alterada con mayor secreción de IL-1 β y PGE₂ en el grupo de diabéticos en comparación con los individuos sanos [Salvi y cols. 1997b].

Resumiendo, la asociación entre periodontitis y DM podría ser el resultado de diversos mecanismos. Posiblemente los mecanismos implicados no sean independientes unos de otros y actúen al tiempo.

Se barajan dos hipótesis:

- **1ª Hipótesis.** Existe una relación causal directa. Las alteraciones metabólicas propias de la DM actúan como modificadores de la expresión de la periodontitis exacerbando la respuesta inmuno-inflamatoria inducida por las bacterias.
- **2ª Hipótesis.** La combinación de un conjunto de genes da como resultado un hospedador susceptible, que bajo la influencia de gran variedad de estresores ambientales (placa bacteriana, tabaco, estrés, dieta, ejercicio físico, etc.), podría desarrollar periodontitis, DM o ambas enfermedades.

La mayoría de autores aceptan la 1ª hipótesis, basándose en la evidencia de que existe un riesgo incrementado en los pacientes diabéticos de desarrollar periodontitis.

Esta hipótesis está muy bien respaldada por estudios que implican a la hiperglucemia e hiperlipidemia en la patogénesis de las complicaciones asociadas a DM, considerando de hecho a la periodontitis como una complicación más.

Existen estudios que demuestran como la formación de AGEs, resultado del estado de hiperglucemia e hiperlipidemia, puede alterar el fenotipo de determinadas poblaciones celulares vía receptores de superficie específicos. La activación de estos receptores puede: transformar a los monocitos y macrófagos en células que presenten un fenotipo destructivo con liberación de grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias, aumentar la permeabilidad de las células endoteliales aumentando la expresión de sus moléculas de adhesión y reducir la síntesis de colágeno por los fibroblastos.

Estudios morfométricos realizados sobre tejido gingival humano perteneciente a individuos diabéticos muestran cambios celulares y del tejido conectivo. En sus conclusiones señalan que los individuos diabéticos se comportan como hospedadores más susceptibles al desarrollo de infecciones y además presentan una respuesta de cicatrización mermada a este nivel [Seppälä, Sorsa, Ainamo 1997].

La 2ª hipótesis se apoya en la observación de mecanismos genéticos e inmunes comunes implicados en la patogénesis de ambas enfermedades. Se demuestra en múltiples estudios que tanto la DM como la periodontitis presentan patrones hereditarios familiares.

Ambas son consideradas como enfermedades poligénicas y no como enfermedades debidas a mutaciones en un único gen, salvo raras excepciones, como por ejemplo en el caso de la MODY 2 (asociada con la mutación del gen para la glucoquinasa que participa en la regulación de la secreción de la insulina) o en el caso del Síndrome de Papillon-Lefèvre (asociado al polimorfismo del gen 11 para la catepsina C).

Su asociación genética ha quedado bien demostrada con la región HLA-D del cromosoma 6, la cual involucra varios genes que participan en la respuesta inmune del hospedador [Alley y cols. 1993] [Hart, Kornman 1997].

El papel del sistema inmune está bien establecido tanto en la patogénesis de la DM como de la periodontitis. Tanto en la DM como en la periodontitis se produce una gran liberación de mediadores proinflamatorios que desencadenan efectos adversos tanto a nivel local como sistémico [Pickup, Crook 1998] [Gemmell, Marshall, Seymour 1997].

4.2.4.- PERIODONTITIS: SUS EFECTOS SOBRE EL CONTROL GLUCÉMICO

Tanto en individuos sanos como en diabéticos, las infecciones bacterianas agudas y las infecciones víricas provocan un estado de RI.

Curiosamente, ese estado de RI persiste durante un periodo de tiempo tras la recuperación clínica de la infección, de forma que el grado de control glucémico revierte al estado previo antes de la infección sólo después de varias semanas e incluso meses. En pacientes no diabéticos el estado de RI permanece de 1-3 semanas tras la resolución de la infección [Sammalkorpi 1989] [Yki-Jarvinen y cols. 1989].

En los procesos infecciosos se puede apreciar además una elevación de los niveles de catecolaminas y de cortisol. Ambas moléculas se caracterizan por tener capacidad hiperglucemiante (estimulan la salida del glucógeno hepático y la producción de glucagón por el páncreas).

Así, en el paciente con DM Tipo 2, las infecciones agudas agravan ese estado de RI que les caracteriza empeorando aún más su control metabólico. Del mismo modo, es posible que una infección crónica, como la periodontitis, también provoque un agravamiento del estado de RI en los pacientes diabéticos Tipo 2, y por tanto, empeore su control.

Grossi y Genco 1998 fueron los primeros autores en proponer que la relación establecida entre DM y periodontitis era bidireccional. Según estos autores, en pacientes periodontales con DM Tipo 2, la infección periodontal agrava el estado de RI y en consecuencia el estado hiperglucémico y control metabólico. Como consecuencia, se produce un aumento en la formación de AGEs que tras su unión con los RAGEs de distintas poblaciones celulares presentes a nivel periodontal favorece a su vez la destrucción tisular local. (ver Fig. 11)

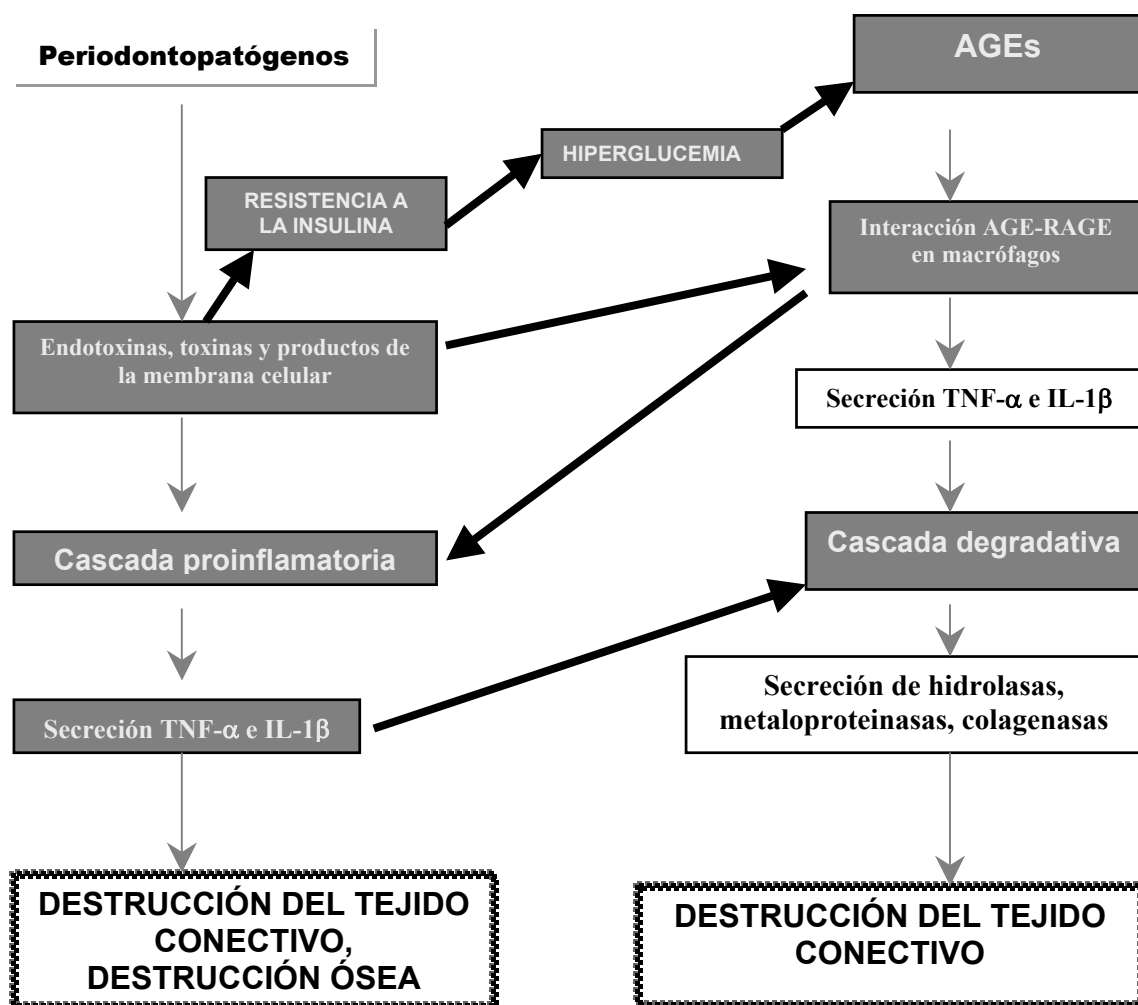


Figura 11

Modelo conceptual sobre cómo se establece la relación bidireccional entre periodontitis y diabetes mellitus. [Adaptado de Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol* 1998;3:51-61].

Por un lado, los estudios experimentales demuestran que los mediadores de la inflamación implicados en la destrucción periodontal, principalmente IL-1 β , IL-6 y TNF- α , tienen la capacidad de interferir en el metabolismo no sólo de la glucosa sino también de los lípidos [Feingold, Grunfeld 1992]. Por otro, estudios longitudinales observacionales y estudios clínicos de respuesta al tratamiento periodontal en pacientes diabéticos muestran evidencia más directa en lo que respecta a cómo la infección periodontal afecta al control glucémico.

Entre los estudios longitudinales observacionales publicados destacan los realizados por *Taylor y cols. 1996* (con la Comunidad Indígena del Río Gila en Sacaton, Arizona) y *Collin y cols. 1998* (con una población finlandesa de diabéticos Tipo 2 de edad avanzada). Ambos estudios proporcionan evidencia epidemiológica sobre la asociación entre presencia de periodontitis severa y deterioro del control metabólico en diabéticos Tipo 2, sugiriendo que la presencia prolongada de una periodontitis severa no tratada puede empeorar el control metabólico de la misma.

Esta asociación entre periodontitis y mal control glucémico también se ha señalado en otras poblaciones, sin embargo, muchos de los estudios se han realizado con diabéticos Tipo 1 y los resultados son contradictorios [Ainamo, Ainamo, Uitto 1990] [Tervonen, Oliver 1993] [Karjalainen, Knuuttila, von Dickhoff 1994] [Yalda, Offenbacher, Collins 1994].

Los resultados del estudio prospectivo de *Taylor y cols. 1996* muestran que los individuos diabéticos que presentan en la visita inicial un grado de control glucémico relativamente bueno y una periodontitis severa (definida como pérdida de inserción clínica severa o pérdida ósea radiográfica severa) presentan 6 veces más riesgo de tener mal control glucémico a los 2 años de seguimiento. Definen buen control glucémico como HbA_{1c} < 9% y mal control glucémico como HbA_{1c} > 9% según establecieron *McCance y cols. 1994*.

Collin y cols. 1998 en su estudio retrospectivo demuestran como los valores de HbA_{1c} se incrementan un 0.5% en los sujetos diabéticos Tipo 2 con periodontitis severa tras un periodo de seguimiento de 2-3 años.

Existen estudios en la literatura periodontal que demuestran que el tratamiento periodontal en diabéticos consigue, no sólo reducir los signos y síntomas locales de la

periodontitis, sino también mejorar su control metabólico. Sin embargo, como los resultados en general son contradictorios, algunos autores sugieren que la eficacia del tratamiento periodontal sobre el control metabólico podría depender de la modalidad terapéutica [Grossi 2001].

4.3.- TRATAMIENTO PERIODONTAL EN DIABÉTICOS

Numerosos estudios han evaluado la eficacia del tratamiento periodontal en individuos diabéticos. El primer objetivo de este tipo de estudios fue valorar la eficacia del tratamiento periodontal a nivel local, es decir sólo evaluaban la respuesta clínica de los tejidos periodontales para demostrar una mejoría en los signos asociados a la enfermedad periodontal.

4.3.1.- ESTUDIOS QUE EVALÚAN LA RESPUESTA DE CICATRIZACIÓN

Sólo unos pocos estudios controlados evalúan la respuesta de cicatrización periodontal en diabéticos que han recibido tratamiento periodontal:

- Bay y cols. 1974 en un estudio de cohortes prospectivo demuestran que la respuesta clínica inmediata (concretamente a la semana) al tratamiento periodontal no quirúrgico es similar entre diabéticos (57 diabéticos jóvenes Tipo 1) y controles (49 estudiantes sanos). Los resultados muestran una reducción significativa del índice de placa y del índice gingival en ambos grupos (las diferencias entre grupos no son significativas).
- Este hallazgo es confirmado por Tervonen y cols. 1991 quienes señalan como tras realizar tratamiento periodontal no quirúrgico en diabéticos Tipo 1, la respuesta clínica a corto plazo (3-4 meses) es muy similar entre diabéticos y controles (34 diabéticos Tipo 1 y 45 no diabéticos). En este primer estudio no tienen en cuenta el grado de control de la DM, pero en otro estudio que publican seis años después, observan que los diabéticos con mal control metabólico o con múltiples complicaciones muestran una mayor recurrencia de localizaciones con PS \geq 4 mm, tras 12 meses de seguimiento, comparados con los diabéticos con buen control o que no presentan complicaciones [Tervonen, Karjalainen 1997].
- Los resultados del estudio de Westfelt y cols. 1996 confirman los de Tervonen y cols. 1991. Indican que tanto los pacientes diabéticos (Tipo 1 y 2) como los no diabéticos

mantienen un buen estado de salud periodontal durante un periodo de seguimiento de 5 años tras recibir tratamiento periodontal convencional y quirúrgico. La mayoría de estos pacientes presentan en la visita inicial un control glucémico entre bueno y moderado (HbA1c 6-9.9%). Los autores no encuentran diferencias significativas respecto al número de localizaciones que presentan signos de recurrencia de periodontitis. Señalan que la evolución de ambos grupos es estable y muy similar.

- Sin embargo, el estudio de *Tervonen y Karjalainen 1997* señala que, mientras la mayoría de pacientes diabéticos una vez completado el tratamiento periodontal muestran mejoría en los parámetros clínicos periodontales, los pacientes diabéticos Tipo 1 con mal control metabólico pueden presentar una rápida recidiva de las bolsas periodontales profundas y una respuesta a largo plazo menos favorable. Los autores sugieren que puede que sí existan diferencias en cuanto a la progresión de la destrucción periodontal, y por tanto, en relación a la estabilidad del resultado conseguido.

Posteriormente, algunos autores se marcaron un segundo objetivo, tratando de valorar además la eficacia del tratamiento periodontal a nivel sistémico, para demostrar si el tratamiento periodontal podía mejorar el control metabólico en diabéticos [*Mealey 1999b*].

4.3.2.- ESTUDIOS QUE EVALÚAN EL EFECTO DEL TRATAMIENTO PERIODONTAL SOBRE EL CONTROL METABÓLICO EN DIABÉTICOS

Entre los estudios clínicos relevantes que se han publicado destacan 4 ensayos clínicos controlados randomizados [*Aldridge y cols. 1995*] [*Grossi y cols. 1996, 1997*] [*Rodrigues y cols. 2003*]. Los ensayos clínicos controlados randomizados son los estudios experimentales más potentes.

Hasta la fecha son 15 los estudios publicados que evalúan el papel del tratamiento periodontal en la mejora del control metabólico de pacientes con DM. (ver **Tabla 6**)

A.- Estudios que realizan tratamiento mecánico:

- *Wolf 1977* realiza un ensayo clínico no controlado ni randomizado con individuos diabéticos (Tipo 1 y Tipo 2) y una duración entre 8-12 meses. Su objetivo es evaluar el efecto del tratamiento dental (IHO, RyA, cirugía periodontal, extracciones,

endodoncias, restauraciones y prótesis) sobre la glucemia basal y la necesidad de administración de insulina. En los resultados, compara 23 sujetos que muestran mejoría clínica de su estado oral con 23 que no mejoran, y observa que en aquéllos donde mejora la infección e inflamación oral tras el tratamiento dental mejora su control metabólico (los 45 diabéticos restantes que presentan una mejoría leve de la inflamación son excluidos del análisis estadístico de los datos).

- *Seppälä y Ainamo 1993, 1994* publican en dos artículos un mismo ensayo clínico no controlado ni randomizado (duración 2 años), donde evalúan el estado periodontal y la progresión de la enfermedad periodontal en 2 grupos de individuos diabéticos Tipo 1 adultos: 16 pacientes diabéticos mal controlados y 6 pacientes bien controlados. Ambos grupos reciben tratamiento periodontal (RyA, cirugía periodontal y extracciones dentales). Desde la visita inicial a los 2 años, los resultados muestran una mejoría en los niveles de Hb glicosilada en ambos grupos. La reducción media es de 9.9% a 9.6% en los diabéticos mal controlados y de 9.5% a 7.9% en los que presentan buen control. Esta mejoría no es significativa.
- *Aldridge y cols. 1995* realizan dos ensayos clínicos controlados randomizados con diabéticos Tipo 1 (duración 8 y 6 semanas respectivamente). El primer estudio incluye 31 pacientes diabéticos con gingivitis o periodontitis inicial (16 reciben tratamiento), y el segundo estudio 22 pacientes diabéticos con periodontitis severa (12 reciben tratamiento). El objetivo es determinar si el tratamiento periodontal (IHO, RyA y extracciones) conlleva una mejoría del control glucémico. En ambos ensayos, los autores señalan que no se produce mejoría del control glucémico después de realizar el tratamiento periodontal convencional (no observan cambios significativos en los niveles de Hb y albúmina glicosilada).
- *Smith y cols. 1996* en un ensayo clínico no controlado ni randomizado (duración 2 meses), evalúan la eficacia del tratamiento periodontal no quirúrgico (IHO y RyA) en 18 pacientes diabéticos Tipo 1 adultos relativamente bien controlados que presentan una periodontitis moderada-severa. El valor medio de la Hb glicosilada es del 8.18% en la visita inicial. Tras realizar el tratamiento periodontal no observan cambios ni estadística ni clínicamente significativos en los niveles de Hb glicosilada.

- *Westfelt y cols. 1996* realizan un ensayo clínico controlado no randomizado (duración 5 años) con 40 pacientes que presentan periodontitis moderada-severa (20 diabéticos, 14 Tipo 1 y 6 Tipo 2, y 20 no diabéticos). Todos los pacientes reciben tratamiento periodontal no quirúrgico (IHO y RyA) antes de la visita inicial. La visita inicial se realiza 3 meses después de completarse dicho tratamiento. A los 6 meses de la visita inicial reciben cirugía en aquellas localizaciones con una PS > 5 mm que sangran al sondaje. Posteriormente los pacientes reciben profilaxis periódicas cada 3 meses. No encuentran diferencias significativas en el valor de HbA_{1C} entre los siguientes intervalos de tiempo: visita inicial-2 años y 2-5 años.
- *Christgau y cols. 1998* realizan un ensayo clínico controlado no randomizado con el objetivo de comparar la respuesta al tratamiento periodontal en un grupo de 20 diabéticos bien controlados (7 sujetos con DM Tipo 1 y 13 con Tipo 2) y un grupo control de 20 pacientes sanos. Los diabéticos seleccionados en este estudio presentan buen control metabólico en la visita inicial puesto que el valor medio de HbA_{1C} < 7%. A los 4 meses de completarse el tratamiento periodontal (IHO, RyA, irrigación con CHX y extracciones) todos los pacientes del estudio muestran una mejoría significativa del estado periodontal. En el grupo de diabéticos no observan cambios significativos en los niveles de Hb glicosilada ni en otras variables analíticas registradas (péptido C, creatinina, proteína C reactiva y fibrinógeno) después de completarse el tratamiento periodontal no quirúrgico.
- *Stewart y cols. 2001* en un estudio longitudinal retrospectivo (duración 10 meses) clasifican 72 diabéticos Tipo 2 en dos grupos: un grupo experimental con 36 diabéticos que reciben tratamiento periodontal (IHO, RyA y extracciones) y un grupo control con 36 diabéticos que no reciben tratamiento. En ambos grupos observan una marcada mejoría del control glucémico al final del estudio. Los resultados muestran que la reducción del valor de la HbA_{1C} es ES para ambos grupos. Se reduce del 9.5% al 7.6% en el grupo experimental y del 8.5% al 7.7% en el grupo control.
- *Hagiwara y cols. 2002* publican un estudio de casos y controles (9 diabéticos Tipo 2 bien controlados con periodontitis moderada-severa y un grupo control de 9

pacientes periodontales no diabéticos). No muestran diferencias en los niveles de glucemia en ayunas ni en el valor de la HbA_{1C} a los 3 meses de realizar tratamiento periodontal (IHO y RyA) en el grupo diabético. En la visita inicial el nivel medio de glucemia basal es 152 mg/dL y el valor de la HbA_{1C} es 6.9%, y a los 3 meses de realizar el tratamiento periodontal estos valores son 150 mg/dL y 6.9% respectivamente.

B.- Estudios que realizan tratamiento mecánico junto con la administración de antimicrobianos:

- *Williams y Mahan 1960* en una serie de casos evalúan la mejoría del control metabólico en 9 pacientes diabéticos (no especifica el Tipo) a los 3 meses de recibir tratamiento periodontal (RyA, extracciones, gingivectomías, penicilina G y estreptomicina por vía intramuscular 2 veces/día durante 10 días). Sus resultados muestran que 7 del total de 9 pacientes reducen marcadamente las necesidades de administrarse insulina y los niveles de glucosa en plasma.
- *Miller y cols. 1992* en un estudio piloto, realizado con 9 diabéticos Tipo 1 mal controlados y una duración de 2 meses, evalúan la respuesta al tratamiento periodontal (RyA, enjuagues con CHX y 100 mg/día doxiciclina por vía oral durante 15 días). Observan mejoría del control glucémico (reducción media de los niveles de Hb glicosilada del 0.6%) en los diabéticos que mejoran su estado periodontal tras recibir el tratamiento periodontal, sin embargo, no observan cambios en el control glucémico en aquéllos que no mejoran periodontalmente.
- *Grossi y cols. 1996* realizan un ensayo clínico controlado y randomizado con 85 indios Pima diabéticos Tipo 2. Los pacientes son asignados de forma randomizada a uno de los siguientes 4 grupos:
 - irrigación con agua + doxiciclina 100 mg/día durante 2 semanas
 - irrigación con CHX 0.12% + doxiciclina 100 mg/día durante 2 semanas
 - irrigación con yodo 0.05% + doxiciclina 100 mg/día durante 2 semanas
 - irrigación con agua + placebo (grupo control)

El tratamiento periodontal consiste en 2 sesiones de desbridamiento mecánico con dispositivo ultrasónico e irrigación subgingival y la administración de doxiciclina

sistémica o placebo empezando el día de la primera sesión de desbridamiento. En cada sesión se trata media boca estando separadas una semana la una de la otra.

Determinan la PS, el NI y el valor de HbA_{1C} en la visita inicial, a los 3, 6 y 12 meses para monitorizar el grado de control metabólico de la DM. También toman muestras de placa subgingival seleccionando las 4 localizaciones con mayor PS para determinar la presencia de *P.g.*

En la visita inicial todos los pacientes presentan mal control metabólico (el valor medio de HbA_{1C} está > 10% en los 3 grupos experimentales y es del 9.2% en el grupo control) y el grado de severidad de la periodontitis es similar (definido con la PS y el NI).

A los 3 y 6 meses los pacientes pertenecientes a los 3 grupos experimentales muestran una gran reducción en la PS y una marcada ganancia de inserción en comparación con el grupo control. La ganancia de inserción es significativa a los 12 meses en los grupos que reciben doxiciclina e irrigación con agua o CHX ($p = 0.04$), concretamente la ganancia de inserción es de 0.85 mm y 0.83 mm respectivamente, en comparación con los 0.37 mm del grupo control.

Los resultados del estudio muestran que los niveles de glucosa plasmática en ayunas no mejoran tras completarse el tratamiento periodontal, pero sí observan una reducción significativa en el valor de HbA_{1C} a los 3 meses.

Todos los grupos de pacientes tratados con doxiciclina muestran una reducción significativa de HbA_{1C} a los 3 meses. El grupo experimental irrigado con agua muestra una reducción aproximada del 1% ($p < 0.04$). Los grupos experimentales que son irrigados con CHX o yodo muestran una reducción del 0.5% ($p < 0.05$). Posteriormente los valores en los 3 grupos experimentales aumentan gradualmente de forma que a los 12 meses los niveles son comparables e incluso superiores a los de la visita inicial. Por otro lado, en el grupo control no se muestran cambios significativos a lo largo del estudio.

Estos hallazgos son discutidos de nuevo y a mayor detalle por los autores en un artículo que publican un año después.

- *Grossi y cols. 1997* en este artículo lo que hacen es añadir 28 pacientes a los 85 de su primer ensayo publicado en 1996. Evalúan el efecto del tratamiento en un 5º grupo de estudio (irrigación con CHX y placebo) y analizan los datos sólo hasta los 6 meses después del tratamiento.

En la visita inicial todos los grupos de estudio presentan unos valores medios comparables respecto al índice de placa e índice gingival al igual que el grado de severidad de periodontitis (definido con la PS y el NI). La PS media y el NI medio en todos los grupos oscila entre los 3.5-3.7 mm y los 4.5-5 mm respectivamente. Todos los grupos de estudio presentan mal control metabólico. El valor medio de HbA_{1C} está > 10% en los 4 grupos experimentales y es del 9.2% en el grupo control. El nivel medio de glucosa en ayunas está > 216 mg/dL en los 4 grupos experimentales y es de 186 mg/dL en el grupo control.

A los 3 y 6 meses los 5 grupos de estudio muestran una mejoría clínica y microbiológica a nivel periodontal. Todos los grupos muestran una reducción significativa en el índice de placa e índice gingival ($p < 0.01$). Respecto a la PS, todos los grupos muestran reducción pero las diferencias no son ES. Los autores señalan que existe una tendencia de forma que los 4 grupos experimentales muestran una mayor reducción en la PS que el grupo control. Para el NI se observa un patrón similar. Todos los grupos muestran ganancia de inserción pero el grupo control muestra la menor ganancia. Los 3 grupos de pacientes tratados con doxiciclina muestran la mayor reducción en presencia de *P.g* (definido como el nº de pacientes en quienes no se detectó de nuevo el patógeno) en comparación con los que reciben el placebo.

Los 3 grupos de pacientes tratados con doxiciclina muestran a los 3 meses una reducción ES de la HbA_{1C} ($p \leq 0.05$). Concretamente, el grupo de pacientes tratados con irrigación con agua + doxiciclina muestra una reducción media significativa del 0.94% respecto al valor de la visita inicial (el valor inicial de HbA_{1C} es del 10.5% y a los 3 meses es del 9.56%). El grupo de pacientes tratados con irrigación con CHX o con yodo + doxiciclina muestra una reducción media significativa del 0.51% y del

0.52% respectivamente. Sin embargo, los grupos tratados sin doxiciclina muestran reducción pero el cambio no es significativo. A los 6 meses todos los grupos presentan unos valores similares a los de la visita inicial, o dicho de otra manera, los cambios observados a los 3 meses no duran más allá de ese periodo.

- *Iwamoto y cols. 2001* en un ensayo clínico no controlado ni randomizado examinan el estado periodontal y metabólico de 13 pacientes no fumadores con DM Tipo 2 después de recibir tratamiento periodontal. El tratamiento periodontal consiste en desbridamiento mecánico y aplicación local de 10 mg de minociclina en el interior de cada bolsa periodontal 1 vez/semana durante 1 mes, es decir, 4 veces en un mes. Al mes de completarse el tratamiento muestran una reducción significativa del valor de HbA_{1C} en plasma ($p < 0.007$), la reducción media es del 0.8%. También señalan una reducción significativa del recuento total de bacterias subgingivales y de los niveles de TNF- α circulante ($p < 0.015$), la reducción media es de 0.49 pg/mL. Los autores indican que el tratamiento periodontal consigue mejorar el control metabólico en pacientes con DM Tipo 2 sugiriendo que esta mejoría podría ser debida a la reducción de los niveles de TNF- α en plasma.
- *Rodrigues y cols. 2003* realizan un ensayo clínico controlado randomizado (duración 3 meses) con el objetivo de comparar la respuesta al tratamiento periodontal en 30 diabéticos Tipo 2 afectados de periodontitis crónica. Los pacientes son asignados de forma randomizada a dos grupos: el Grupo 1 recibe desbridamiento mecánico y 875 mg de amoxicilina/clavulánico 2 veces/día por vía oral durante 2 semanas, y el Grupo 2 sólo recibe el desbridamiento. El desbridamiento mecánico se realiza en 2 sesiones, en cada sesión se trata media boca, las sesiones están separadas 24-36 horas la una de la otra. El Grupo 1 comienza a tomar el antibiótico el día anterior a la primera sesión de desbridamiento. Posteriormente todos los pacientes reciben un mantenimiento periodontal cada 2 semanas durante los 3 meses que dura el estudio. Una vez completado el estudio, ambos grupos presentan una mejoría significativa en todos los parámetros periodontales. El valor de HbA_{1C} se reduce en ambos grupos, sin embargo, este cambio sólo es significativo ($p < 0.05$) para el Grupo 2. El Grupo 1 muestra una reducción del 0.3% mientras que el Grupo 2 muestra una reducción del 1.2%. Respecto a los niveles de glucosa plasmática en ayunas no señalan cambios ES ($p > 0.05$) tras el tratamiento en ningún grupo de estudio.

Tabla 6

Estudios que evalúan el efecto del tratamiento periodontal sobre el control metabólico de pacientes con DM.

Referencia	Diseño experimental	Tipo Diabetes	Muestra a. grupo tratamiento b. grupo control	Duración Seguimiento	Variable Analítica
Aldridge y cols. 95 (ensayo 1)	Ensayo clínico controlado randomizado	1	a.16 b.15	2 meses	Hemoglobina glicosilada, fructosamina
Aldridge y cols. 95 (ensayo 2)	Ensayo clínico controlado randomizado	1	a.12 b.10	6 semanas	Hemoglobina glicosilada
Grossi y cols. 96,97	Ensayo clínico controlado randomizado	2	a.89 b.24	1 año (6 meses)	Hemoglobina glicosilada
Rodrigues y cols. 2003	Ensayo clínico controlado randomizado	2	a.15 b.15	3 meses	Hemoglobina glicosilada
Smith y cols. 96	Ensayo clínico no controlado ni randomizado	1	a.18 b.0	2 meses	Hemoglobina glicosilada
Westfelt y cols. 96	Ensayo clínico no randomizado	1,2	a.20 b.20	5 años	Hemoglobina glicosilada
Christgau y cols. 98	Ensayo clínico no randomizado	1,2	a.20 b.20	4 meses	Hemoglobina glicosilada
Hagiwara y cols. 2002	Ensayo clínico no randomizado	2	a.9 b.9	3 meses	Hemoglobina glicosilada
Stewart y cols. 2001	Longitudinal retrospectivo	2	a. 36 b. 36	10 meses	Hemoglobina glicosilada
Williams & Mahan 60	Descriptivo	No específica	a.9 b.0	3-7 meses	Dosis de insulina
Wolf 77	Ensayo clínico no controlado ni randomizado	1,2	a.117 b.0	8-12 meses	Glucemia basal, dosis de insulina
Miller y cols. 92	Ensayo clínico no controlado ni randomizado	1	a.9 b.0	2 meses	Hemoglobina glicosilada, albúmina glicosilada
Seppälä y cols. 93, 94	Ensayo clínico no controlado ni randomizado	1	a.22 (16 mal controlados) b.0	2 años	Hemoglobina glicosilada, glucemia
Iwamoto y cols. 2001	Ensayo clínico no controlado ni randomizado	2	a.13 b.0	1 mes	Hemoglobina glicosilada

Tabla-6 (continuación)

Referencia	Tratamiento Periodontal	Efecto del tratamiento sobre el control metabólico	Evidencia
Aldridge y cols. 95 (ensayo 1)	Grupo tratamiento: Higiene, raspados, ajuste restauraciones desbordantes, mantenimiento al mes. Grupo control: no tratamiento	No observan cambios en hemoglobina tras tratamiento periodontal	I
Aldridge y cols. 95 (ensayo 2)	Grupo tratamiento: Higiene, raspados, extracciones, endodoncias. Grupo control: no tratamiento	No observan cambios en hemoglobina tras tratamiento periodontal	I
Grossi y cols. 96, 97	Grupo tratamiento: raspados ultrasónicos con irrigación subgingival (H ₂ O, CHX o povidona yodada) y doxiciclina sistémica. Grupo control: raspados ultrasónicos con irrigación subgingival (H ₂ O o CHX) y placebo	Los 3 grupos de tratamiento que reciben doxiciclina y raspados muestran una reducción significativa de la hemoglobina a los 3 meses	I
Rodrigues y cols. 03	Grupo tratamiento: amoxicilina/clavulánico, raspados. Grupo control: raspados	Los 2 grupos muestran reducción de la hemoglobina a los 3 meses pero sólo en el grupo control la reducción es significativa	I
Smith y cols. 96	Higiene, raspados ultrasónicos y con curetas, irrigación subgingival	No observan cambios estadística o clínicamente significativos en hemoglobina	II-1
Westfelt y cols. 96	Higiene, raspados, cirugía en localizaciones con PS > 5 mm que sangran al sondaje, profilaxis periódicas cada 3 meses	No encuentran diferencias significativas entre la visita inicial y los 2 y 5 años	II-1
Christgau y cols. 98	Higiene, raspados, irrigación subgingival con CHX, extracciones	No observan cambios en hemoglobina tras tratamiento periodontal	II-1
Hagiwara y cols. 2002	Higiene, raspados	No observan cambios en hemoglobina tras tratamiento periodontal	II-1
Stewart y cols. 2001	Grupo tratamiento: Higiene, raspados, extracciones. Grupo control: no tratamiento	Observan mejoría del control glucémico en ambos grupos (reducción significativa de HbA _{1C})	II-2
Williams & Mahan 60	Extracciones, raspados, gingivectomía, antibióticos sistémicos	Del total de 9 pacientes, 7 reducen significativamente la necesidad de administrarse insulina	III
Wolf 77	Higiene, raspados, cirugía periodontal, extracciones, endodoncias, restauraciones, prótesis	Al comparar 23 sujetos que muestran mejoría clínica de su estado oral con 23 que no mejoran, observa que en aquéllos donde mejora la infección e inflamación oral tras el tratamiento dental mejora su control metabólico	III
Miller y cols. 92	Raspados, doxiciclina sistémica	Observan mejoría del control glucémico (reducción de los niveles de hemoglobina y albúmina) en los 5 diabéticos que mejoran su estado periodontal tras recibir tratamiento periodontal, sin embargo, no observan cambios en el control glucémico en aquéllos que no mejoran periodontalmente	III
Seppälä y cols. 93, 94	Raspados, cirugía periodontal, extracciones	No observan mejoría significativa del control glucémico tras tratamiento periodontal ni en los diabéticos inicialmente bien controlados ni en los mal controlados	III
Iwamoto y cols. 2001	Raspados, minociclina local	Observan una reducción significativa de HbA _{1C} y niveles de TNF- α en plasma	III

II. HIPÓTESIS y OBJETIVOS

El presente trabajo de investigación se desarrolló en el Máster de Periodoncia (Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial) de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

Gracias a la concesión de una beca del Plan de Formación de Personal Investigador de la Comunidad de Madrid (Consejería de Educación y Cultura) con Orden de Convocatoria 4165/98 BOCM, que me fue renovada hasta completarse un total de cuatro años con la finalidad de realizar esta Tesis Doctoral.

El estudio propuesto es un estudio de intervención clínico longitudinal prospectivo paralelo comparativo entre dos poblaciones de individuos afectados de periodontitis crónica generalizada moderada.

HIPÓTESIS

El tratamiento periodontal no quirúrgico convencional de la periodontitis crónica generalizada moderada es igual de eficaz en pacientes diabéticos Tipo 2 que en individuos no diabéticos. La realización de este tratamiento periodontal consigue no sólo reducir los signos y síntomas locales de la periodontitis sino que también conlleva una mejoría del grado de control metabólico de los pacientes con diabetes mellitus.

OBJETIVOS

Los objetivos que persigue este estudio son:

1. Valorar si los cambios de las variables respuesta clínicas son distintos entre individuos diabéticos y no diabéticos.
2. Estudiar patrones de expresión bioquímica en el fluido gingival crevicular, concretamente la concentración de las citoquinas proinflamatorias IL-1 β y TNF- α y comparar estos patrones entre individuos diabéticos y no diabéticos.
3. Evaluar el efecto del tratamiento periodontal sobre el grado de control metabólico en el grupo de diabéticos Tipo 2 (valorar cambios en los niveles de glucemia en ayunas y HbA_{1C}).

III. MATERIAL y MÉTODO

Durante los cursos académicos 2000/01 y 2001/02 se seleccionó la población de estudio de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión señalados más adelante, mediante la ejecución de un screening inicial en el Máster de Periodoncia. La selección del grupo de pacientes diabéticos se realizó finalmente en la Consulta Externa del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Puerta de Hierro junto con la Dra. Pilar Manzano Arroyo.

1.- POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio se seleccionó de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

▪ **Criterios de inclusión**

1. Pacientes adultos (entre 35-70 años de edad).
2. Diagnóstico clínico de diabetes mellitus Tipo 2 [*American Diabetes Association 1997a*].
3. Diagnóstico clínico de periodontitis crónica generalizada moderada [*Armitage 1999*]: > 30% localizaciones afectadas con una pérdida clínica de inserción de 3-4 mm. Los pacientes deben presentar bolsas moderadas (4-6 mm) en todos los cuadrantes y una pérdida ósea evaluada radiográficamente en la mayor parte de su dentición entre el 30-50%.
4. Presencia de ≥ 16 dientes en boca, excluyendo terceros molares.
5. No haber recibido tratamiento periodontal previo.
6. Otorgar su consentimiento por escrito a participar en el estudio una vez hayan sido debidamente informados y comprometerse a acudir a las visitas de mantenimiento post-tratamiento.
7. Durante y mínimo dos meses antes de iniciarse el estudio, el tratamiento médico de la diabetes no debe ser modificado por el endocrinólogo (hipoglucemiantes orales, dieta, ejercicio físico y/o insulina).

▪ **Criterios de exclusión**

1. Presencia de enfermedades sistémicas que influyan en el curso de la enfermedad periodontal.
2. No ingesta de antibióticos ni antiinflamatorios en las últimas cuatro semanas previas al inicio del estudio.
3. Pacientes fumadores o ex-fumadores de < 5 años.

4. Si es mujer no estar embarazada ni tener la intención de quedarse embarazada durante el año que dure el estudio.

2.- GRUPOS DE ESTUDIO

Se evaluó un total de 20 pacientes periodontales que fueron clasificados dentro de 2 grupos:

- Grupo control
10 pacientes no diabéticos
- Grupo experimental
10 pacientes diabéticos tipo 2

3.- DISEÑO EXPERIMENTAL

Tras seleccionar los grupos de estudio, se les realizó en primer lugar el examen inicial o baseline. Este examen inicial incluyó la firma de un consentimiento informado, la solicitud de una analítica de control (sangre y orina) y una serie radiográfica periapical completa (esta última para confirmar el grado de severidad y extensión de la enfermedad periodontal hallada durante la exploración clínica), así como, la ejecución de la historia clínica, un estudio clínico periodontal, la instrucción al paciente en técnicas de higiene oral (con entrega gratuita de cepillo dental convencional, interproximales, revelador de placa y seda dental) y una profilaxis supragingival. Se advirtió a los pacientes que continuaran con el tratamiento médico de su DM sin realizar modificaciones durante el estudio y según instrucciones de su endocrinóloga, la Dra. Pilar Manzano Arroyo. Posteriormente se les programó otra cita para la realización de una toma de muestras de fluido gingival crevicular (FGC).

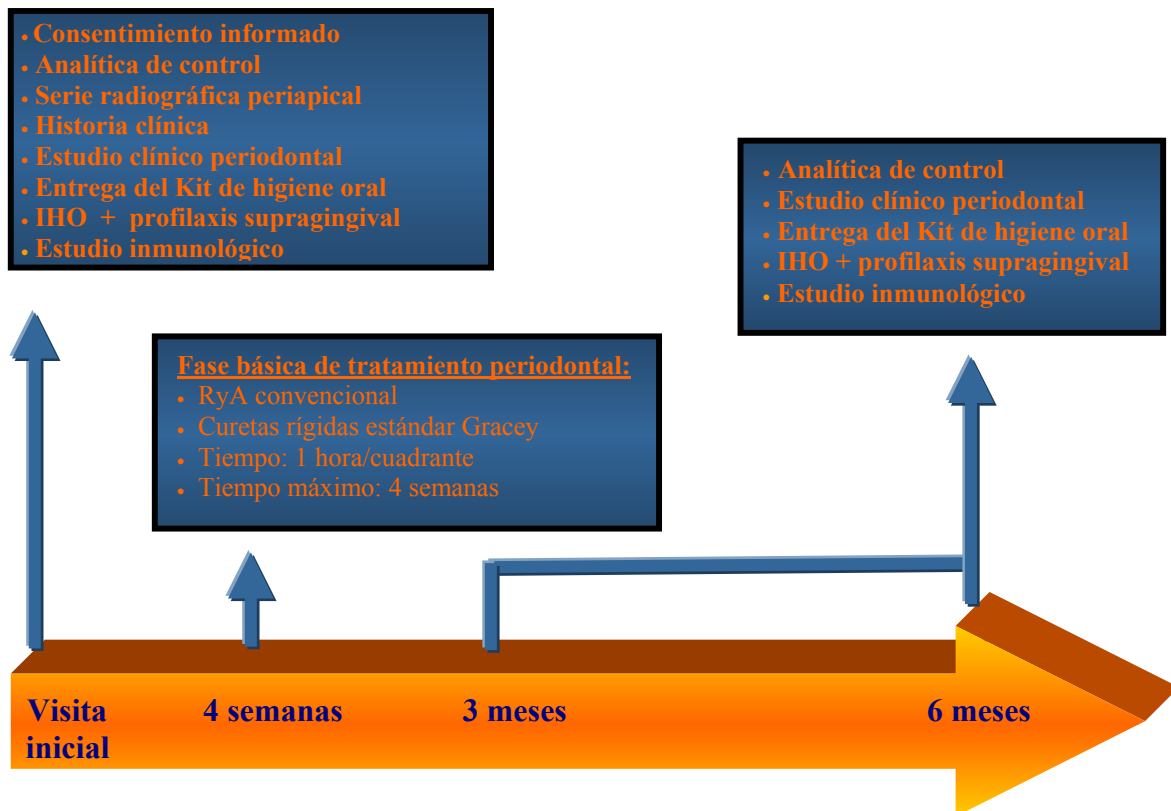
Completados el examen inicial y la toma de muestras de FGC se llevó a cabo un tratamiento periodontal no quirúrgico convencional. Dicho tratamiento consistió en una fase básica donde se realizaron 4 sesiones de raspado y alisado radicular (RyA) bajo anestesia local, utilizando curetas rígidas estándar Gracey (Hu-Friedy® Manufacturing Inc., Chicago, USA), con una duración aproximada de 1 hora/cuadrante y en un tiempo máximo de 4 semanas.

Más tarde los pacientes fueron monitorizados durante dos visitas de mantenimiento realizadas cada tres meses durante medio año. En cada visita de mantenimiento se solicitó de nuevo la toma de muestras de sangre y orina, se realizó un estudio clínico

periodontal, un refuerzo en técnicas de higiene oral con entrega gratuita de otro kit de higiene, una profilaxis supragingival y el estudio inmunológico.

4.- PLAN DE TRABAJO

Cada uno de los pacientes que participó en este estudio realizó once visitas en total, de acuerdo con la siguiente planificación establecida previamente:



1ª visita: Selección de la población de estudio

A.- Cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión

B.- Firmar hoja consentimiento informado

C.- Rellenar hoja Historia clínica médica y dental

D.- Solicitar analítica de control y serie periapical radiográfica completa

2ª visita: Estudio clínico periodontal y radiográfico

A.- Recogida de la serie periapical readiográfica y de los datos de la analítica de control

B.- Valorar las siguientes variables clínicas en el examen periodontal

- índice de placa bacteriana
- índice de sangrado al sondaje
- profundidad de sondaje
- recesión gingival
- nivel clínico de inserción periodontal
- afectación de furca
- movilidad dentaria

C.- Instrucciones de higiene oral

- tiempo 15 minutos
- usar revelador de placa
- técnica cepillado manual de Bass y manejo cepillos interproximales
- entrega gratuita de cepillo manual Vitis® dureza media, cepillos interproximales, revelador Plac-control® y seda dental (Laboratorios Dentaïd, S.A.)
- control de placa supragingival exclusivamente mecánico, insistir en no utilizar ningún tipo de antiséptico

D.- Profilaxis supragingival

- tiempo 30 minutos
- ultrasonidos
- pulido con copa y pasta

3ª visita: Estudio inmunológico

Estudio bioquímico del fluido gingival crevicular

- 3 localizaciones seleccionadas al azar
- 1 localización/cuadrante
- bolsas profundas con sangrado al sondaje

4ª, 5ª, 6ª, 7ª visitas: Raspados por cuadrantes
--

A.- Refuerzo en higiene oral

- usar revelador de placa
- control de placa supragingival exclusivamente mecánico, insistir en no utilizar ningún tipo de antiséptico

B.- Raspado y alisado radicular

- 1 cuadrante/visita (por este orden: 1º, 2º, 3º y 4º cuadrante)
- tiempo 1 hora
- anestesia local con vasoconstrictor (controles) sin vasoconstrictor (diabéticos)
- curetas Gracey rígidas estándar (Hu-Friedy® Instruments, Chicago, USA)

C.- Solicitar analítica de control a los 3 meses (sólo pacientes diabéticos)

8ª visita: Mantenimiento a los 3 meses

A.- Recogida datos analítica de control (a los 3 meses sólo para pacientes diabéticos)

B.- Estudio periodontal clínico

C.- Refuerzo en higiene oral

- usar revelador de placa
- control de placa supragingival exclusivamente mecánico, insistir en no utilizar ningún tipo de colutorio antiséptico
- entrega gratuita de cepillo manual Vitis® dureza media, cepillos interproximales, revelador Plac-control® y seda dental (Laboratorios Dentaaid, S.A.)

D.- Profilaxis supragingival

- tiempo 30 minutos
- ultrasonidos
- pulido con copa y pasta

9ª visita: Estudio inmunológico

A.- Estudio bioquímico del fluido gingival crevicular

- 3 localizaciones seleccionadas al azar
- 1 localización/cuadrante
- bolsas profundas con sangrado al sondaje

B.- Solicitar analítica de control a los 6 meses (todos los pacientes del estudio)

10ª visita: Mantenimiento a los 6 meses

A.- Recogida datos analítica de control (a los 6 meses para ambos grupos de estudio)

B.- Estudio periodontal clínico

C.- Refuerzo en higiene oral

- usar revelador de placa
- control de placa supragingival exclusivamente mecánico, insistir en no utilizar ningún tipo de colutorio antiséptico
- entrega gratuita de cepillo manual Vitis® dureza media, cepillos interproximales, revelador Plac-control® y seda dental (Laboratorios Dentaaid, S.A.)

D.- Profilaxis supragingival

- tiempo 30 minutos
- ultrasonidos
- pulido con copa y pasta

11ª visita: Estudio inmunológico

Estudio bioquímico del fluido gingival crevicular

- 3 localizaciones seleccionadas al azar
- 1 localización/cuadrante
- bolsas profundas con sangrado al sondaje

5.- ESTUDIO CLÍNICO PERIODONTAL

Para la exploración periodontal se utilizaron sondas manuales de Hu-Friedy® y estando el examinador previamente calibrado, concretamente se utilizaron la sonda North-Carolina y la sonda Nabers, esta última presenta un diseño especial que permite una exploración más sencilla y precisa de las furcas lesionadas.

Para valorar la reproducibilidad intra-examinador se utilizó el análisis kappa propuesto por *Hunt 1986*. Este análisis se aplicó independientemente para las variables clínicas de profundidad de sondaje y nivel clínico de inserción. Se replicaron estas medidas en 5 sujetos periodontales no pertenecientes al estudio utilizándose la sonda manual North-Carolina, registrándose un total de 539 localizaciones. Posteriormente se calcularon el % de exactitud y el coeficiente kappa para cada una de ellas. Para la primera variable, la profundidad de sondaje, se consiguió un 89.8% de concordancia exacta en las mediciones y un 99.6% de concordancia dentro de 1 mm de error siendo el coeficiente kappa de 0.85 ± 0.03 . Para la segunda variable, el nivel clínico de inserción, se consiguió un 91.3% de concordancia exacta en las mediciones y un 99.1% de concordancia dentro de 1 mm de error siendo el coeficiente kappa de 0.80 ± 0.03 . Resumiendo, puesto que un coeficiente kappa > 0.75 se considera indicativo de un excelente nivel de acuerdo, según este autor, el examinador estaba bien calibrado.

Durante el estudio, en los periodontogramas correspondientes, se registraron los siguientes parámetros periodontales en todos los dientes presentes (excepto en terceros molares) y en 6 localizaciones/diente por un mismo examinador (mesiovestibular, vestibular, distovestibular, distolingual, lingual y mesiolingual):

Índice de placa bacteriana: presencia o ausencia de placa en las superficies dentarias (se calculó mediante el % de localizaciones que presentaron placa).

Índice de sangrado al sondaje: presencia o ausencia de sangrado a los 15 segundos tras realizar la introducción de la sonda periodontal hasta la base de la bolsa periodontal/surco gingival (se calculó mediante el % de localizaciones que presentaron sangrado al sondaje).

Profundidad de sondaje: distancia en milímetros desde el margen gingival a la base de la bolsa periodontal/surco gingival.

Recesión gingival: distancia en milímetros desde el margen gingival al límite amelocementario.

Nivel clínico de inserción periodontal: distancia en milímetros desde el límite amelocementario a la base de la bolsa periodontal/surco gingival.

Lesión de furcación: según la clasificación propuesta por *Glickman 1953*. En esta clasificación se entiende por lesión grado I cuando existe una pérdida ósea muy ligera en el área de la furca que no permite el paso de una sonda. Por lesión grado II cuando la destrucción ósea es mayor, lo que permite la penetración de una sonda en la furca pero sólo parcialmente, la lesión furcal es como un callejón sin salida. Por lesión grado III cuando la destrucción del hueso interradicular es completa, lo que permite la penetración de la sonda de lado a lado, pero a nivel clínico no se observa el túnel furcal, y por último, en la lesión grado IV, al igual que en la de grado III, el hueso interradicular se destruye por completo pero no hay presencia de tejido gingival a nivel de la furca, y por tanto, clínicamente se puede observar la lesión de furca sin necesidad de exploración con sonda.

Movilidad dentaria: se entiende por movilidad grado 1 cuando la corona dentaria presenta una movilidad entre 0.2-1 mm en dirección horizontal. Por grado 2 cuando la movilidad sobrepasa 1 mm en sentido horizontal y por grado 3 cuando el diente presenta además movilidad vertical.

6.- ESTUDIO BIOQUÍMICO INMUNOLÓGICO

Tras el examen inicial se seleccionaron de forma aleatoria tres localizaciones ubicadas en distintos cuadrantes de la boca del paciente, eligiéndose preferiblemente aquéllas con mayor profundidad y que sangraran al sondaje. Se tomaron las muestras de fluido gingival crevicular (FGC) mediante tiras de papel absorbente Periopaper® (ProFlow Corp., Amityville, NY, USA), una tira por localización y siguiendo el método intracrevicular superficial descrito por Harald Løe [*Løe, Holm-Pedersen 1965b*]. Las muestras se tomaron siempre en las mismas localizaciones y en las tres visitas planificadas para tal fin. El volumen de FGC se calculó mediante un dispositivo

electrónico previamente calibrado, el Periotron[®] 6000 (Ide-interstate, NY, USA). Cada tira se guardó de forma inmediata e individualmente en un tubo Eppendorf Micro-Spin con filtro (Lida Manufacturing Corp, NY, USA) y se conservó congelada a - 20°C en el Laboratorio de Investigación de la Facultad de Odontología hasta su posterior utilización (periodo de congelación máximo de seis meses). En el momento del análisis de las muestras se realizó la elución de las mismas, y por último, se valoraron las concentraciones de las citoquinas proinflamatorias IL-1 β y TNF- α con la técnica de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas ó ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) mediante un test comercial específico para cada una de las dos citoquinas a estudiar (Cytoscreen[™], Biosource International, CA, USA). Para completar este estudio se realizó la lectura de un total de 10 placas completas de test ELISA para valorar respectivamente las concentraciones de IL-1 β y TNF- α en el fluido gingival crevicular de la población de estudio.

La técnica de ELISA fue desarrollada en 1971 por *Engvall y Perlmann*, y *van Weemen y Schuurs*. Consiste en utilizar un marcador enzimático en vez de un marcador radiactivo para medir la formación de complejos antígeno-anticuerpo. Un ELISA es un ensayo en fase sólida donde el anticuerpo está inmovilizado en un soporte sólido, mientras que el ligando (puede ser un antígeno, un anticuerpo específico para el antígeno de interés o un anticuerpo para el anticuerpo primario) está marcado con una enzima. Existen diferentes métodos de ELISA, como son los ensayos de enlace competitivo (directo y de inhibición), el ensayo del doble anticuerpo o sandwich y el método indirecto.

El método utilizado durante este estudio fue el ensayo del doble anticuerpo o sandwich. Este método consiste en añadir un segundo anticuerpo conjugado con la enzima que se une al complejo antígeno-anticuerpo previamente formado e inmovilizado sobre un soporte sólido. En todos los métodos de ELISA es necesario eliminar el conjugado enzimático libre para posteriormente determinar la cantidad de conjugado enzimático unido al anticuerpo mediante la adición de un sustrato cromógeno, para que la enzima presente en la fracción unida lo transforme en un producto coloreado. Finalmente se determinan con un espectrofotómetro las absorbancias de los patrones controles y muestras problema. Para determinar las concentraciones de las muestras es necesario realizar una curva estándar con concentraciones conocidas donde extrapolar los datos obtenidos en el ensayo.

A continuación se detalla el procedimiento utilizado para la obtención de las muestras de FGC y para la determinación de la concentración de las citoquinas a estudiar.

A.- Toma de muestras de FGC:

El procedimiento de recogida de muestras de FGC se caracteriza por ser una técnica no invasiva y que no produce ningún tipo de problemas al paciente.

Una vez elegida la localización para la toma, se procedía de la siguiente manera:

- Aislar cuidadosamente con rollos de algodón y aspirador para evitar la posible contaminación de saliva.
- Secar con aire y eliminar la placa supragingival presente mediante una cureta.
- Colocar una tira de papel absorbente estandarizada Periopaper® (ProFlow Corp., Amityville, NY, USA) a nivel del margen gingival, introducirla en la bolsa periodontal hasta sentir una leve resistencia, sin introducirla hasta el fondo de la bolsa periodontal con el fin de minimizar el trauma mecánico de los tejidos (máximo 1-2 mm dentro del surco).
- Mantener la tira en el interior del surco durante 30 segundos. Desechar la tira contaminada de placa dental, sangre o saliva.
- Transferir la tira a un dispositivo electrónico, el transductor Periotron® 6000 (Ide-interstate, NY, USA) que debe estar previamente calibrado para la cuantificación del volumen de FGC obtenido. La humectación de la tira de papel afecta el paso de una corriente electrónica y provee una lectura digital.

B.- Cálculo del volumen con el Periotron® 6000:

El procedimiento utilizado fue el siguiente:

- Limpiar los sensores del aparato con agua entre cada lectura secuencial.
- Determinar el volumen de FGC de cada tira de papel mediante la lectura digital dada por el Periotron® 6000.
- La lectura digital dada por el Periotron® 6000 (unidades Harco) se convierte a un volumen de FGC (μL) por extrapolación mediante la confección de una curva estándar de calibrado del aparato previamente realizada.
- Una vez calculado el volumen, guardar inmediatamente cada tira en un tubo Eppendorf Micro-Spin con filtro (Lida Manufacturing Corp, NY, USA) a - 20°C hasta su posterior utilización.

C.- Calibrado del Periotron® 6000:

Es necesario construir una gráfica de calibrado para el Periotron® 6000, con el fin de transformar las lecturas digitales para cada tira de papel en volúmenes, así como para valorar la precisión del aparato. El proceso se describe a continuación:

- Sobre tiras de papel Periopaper® se absorben volúmenes conocidos de suero sanguíneo humano realizando un barrido de 0.1 a 1.8 µL con incrementos de 0.1 µL en cada medida realizada, para lo cual se utilizó una microjeringa Hamilton de alta precisión.
- Para cada volumen considerado se realizaron 3 medidas.
- Se realiza un estudio de regresión cuadrática para obtener la fórmula y la gráfica que traduce las unidades Harco a volúmenes.

D.- Elución de las muestras de FGC de las tiras de papel:

Para realizar la elución se prepara una solución tampón (50 mM de fosfato tampón, pH 7.2) con inhibidores de proteasas (0.1 mM metilfenilsulfonil fluoruro, 50 mg/mL de leupeptina, pepstatina y antipaina).

El método utilizado para la elución de las tiras de papel absorbente Periopaper® se realizó de la siguiente manera:

- Introducir 200 µL de la solución de elución en el tubo Eppendorf Micro-Spin.
- Esperar 2 horas a temperatura ambiente.
- Centrifugar la muestra en los tubos Eppendorf Micro-Spin para ultrafiltración dotados de un filtro de 0.45 µm de tamaño de poro a la máxima velocidad que permite la centrifuga, concretamente se centrifugó a 8.000 r.p.m durante 10 minutos.
- Desechar la tira de papel junto con el filtro y conservar el sobrenadante correspondiente a cada muestra refrigerado a + 2-8°C hasta su posterior utilización para valoración.

E.- Cuantificación de IL-1β y TNF-α:

Dado que la cantidad de FGC recuperable es tan baja, sólo el uso de inmunoensayos muy sensibles permite analizar el contenido del mismo. La valoración de IL-1β y TNF-α en el FGC se llevó a cabo de acuerdo con los

correspondientes test ELISA (CytoscreenTM, Biosource International, CA, USA) según el método del doble anticuerpo y siguiendo las instrucciones dadas por el fabricante.

En cada ensayo las muestras siempre se procesaron por duplicado para desechar errores de metodología. La cantidad de citoquina en las muestras fue determinada en picogramos con curvas estándar o curvas patrón confeccionadas a partir de la proteína recombinante del test ELISA (CytoscreenTM, Biosource International, CA, USA). La concentración de citoquina (pg/ μ L) fue calculada desde el volumen de FGC estimado desde el Periotron[®] 6000, de acuerdo a la siguiente fórmula: concentración de citoquina (pg/ μ L) = cantidad total de citoquina (pg) / volumen de FGC (μ L).

Igualmente se realizaron curvas de regresión lineal para estudiar la correlación de los valores obtenidos y las curvas patrón tanto del Periotron[®] como de los distintos kits de ELISA utilizados. Los coeficientes de correlación obtenidos fueron ≥ 0.95 .

7.- ESTUDIO ANALÍTICO SANGUÍNEO

Todas las analíticas de control fueron realizadas y analizadas en el Servicio de Laboratorio del Instituto de Cardiología de Madrid, cuyo Jefe de Servicio es el Dr. Jesús Escribano San Germán, con el fin de evitar variaciones en los resultados debidas al procesamiento de las muestras por distintos laboratorios.

Las analíticas solicitadas fueron siempre completas, determinándose múltiples parámetros bioquímicos en sangre y en orina. Para este estudio sólo se analizaron estadísticamente las siguientes dos variables analíticas hematológicas: glucemia en ayunas y HbA_{1C} (con el fin de valorar la respuesta metabólica al tratamiento periodontal).

Para este laboratorio el rango de normalidad para la glucemia en ayunas oscila entre 75-110 mg/dL y para la HbA_{1C} oscila entre el 4.8% (como límite inferior) y el 6.0% (como límite superior). La determinación de la HbA_{1C} se realizó mediante el método de cromatografía líquida de alta resolución o HPLC con el analizador de hemoglobina glicosilada L-9100 (Hitachi, Merck, Japan).

8- ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Se utiliza el programa estadístico SAS Institute Inc., 1999, SAS/STAT[®] User'S Guide, Version 8, Cary, NC, USA.

8.1.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se realiza estadística descriptiva de las siguientes variables registradas:

- Variables demográficas y de comportamiento
 - Sexo
 - Tabaco
 - Edad
- Variables clínicas
 - Dientes presentes al inicio del estudio
 - Dientes perdidos durante el estudio
 - Lesiones de furcación
 - Índice de placa
 - Índice de sangrado al sondaje
 - Distribución de bolsas periodontales
 - Profundidad de sondaje (PS)
 - Recesión gingival
 - Nivel clínico de inserción periodontal (NI)
 - Movilidad dentaria
- Variables bioquímicas en fluido gingival crevicular (FGC)
 - Volumen total de FGC
 - Concentración de IL-1 β
 - Concentración de TNF- α
- Variables analíticas hematológicas
 - Glucemia en ayunas
 - HbA_{1C}

8.2.- ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Se realiza estadística analítica para comparar las variables clínicas y bioquímicas entre ambos grupos a lo largo del estudio y para comparar las variables analíticas sólo en el grupo experimental tras completarse el estudio.

Los resultados del estudio se presentan tras ser analizados estadísticamente tomando como unidad de evaluación el paciente no el número de localizaciones. El nivel de significatividad entre las diferencias se establece para un valor $\alpha = 0.05$, es decir, se considera estadísticamente significativo un $p \text{ value} \leq 0.05$.

Para estudiar la homogeneidad de los grupos de estudio se aplican dos tests estadísticos, el test exacto de Fisher y el test t- Student con respecto a las variables demográficas (edad, sexo) y de comportamiento (tabaco) así como algunas de las variables clínicas.

El test exacto de Fisher se aplica para analizar las variables categóricas sexo y tabaco, y el test t- Student se aplica para hacer un contraste de medias entre ambos grupos en las siguientes variables continuas: edad, número total de dientes presentes (por paciente, por arcada y por grupo dentario) y lesión de furcación.

Para analizar el resto de las variables clínicas (índice de placa, índice de sangrado al sondaje, PS, recesión gingival, NI y movilidad dentaria) y para las variables bioquímicas (volumen total de FGC, concentración de IL-1 β y de TNF- α) se utiliza el análisis de la varianza bifactorial (factor grupo: experimental-control y factor tiempo: visita inicial-3 meses-6 meses) con medidas repetidas en el factor tiempo. Para poder analizar este conjunto de variables con este análisis de la varianza se descartan 2 pacientes diabéticos porque faltan dos observaciones (una observación a los 3 meses y otra a los 6 meses).

En este análisis, primeramente se estudia la interacción entre ambos grupos y el tiempo. Al no existir una interacción significativa entre grupos y tiempo (es decir, se observa que los grupos de estudio evolucionan de forma similar tras el tratamiento) se puede estudiar el efecto del grupo y el efecto del tiempo conjuntamente.

Por otro lado, cuando el efecto del tiempo es significativo en el análisis de la varianza bifactorial de medidas repetidas se aplica el contraste de comparaciones múltiples a posteriori para ver qué tiempo o tiempos son responsables de esta diferencia. En este contraste de comparaciones múltiples a posteriori se divide el nivel de significatividad por el número de comparaciones efectuadas, concretamente por tres (es decir, las tres comparaciones dos a dos de todos los tiempos), considerándose estadísticamente significativo un $p \text{ value} \leq 0.016$.

Por último, para analizar las variables analíticas en el grupo experimental (glucemia en ayunas y HbA_{1C}) se aplica el análisis de la varianza unifactorial (factor tiempo: visita inicial-3 meses-6 meses) con medidas repetidas en el factor tiempo. De nuevo para poder analizar estas variables se descartan 2 pacientes diabéticos porque faltan dos observaciones (una observación a los 3 meses y otra a los 6 meses). Cuando el efecto del tiempo es significativo se realiza un contraste de hipótesis de las medias entre el tiempo inicial y el tiempo final.

En el apartado de resultados, el lector debe tener en cuenta que, las tablas y gráficas correspondientes al grupo diabético que presentan los valores medios de las variables clínicas periodontales (índice de placa, índice de sangrado al sondaje, PS, recesión gingival, NI y movilidad dentaria), variables inmunológicas (volumen total de FGC, concentración de IL-1 β y de TNF- α) y variables analíticas (glucemia en ayunas y HbA_{1C}) se corresponden con los datos registrados de los 8 pacientes que se incluyen en el análisis estadístico de los datos.

IV. RESULTADOS

1.- DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

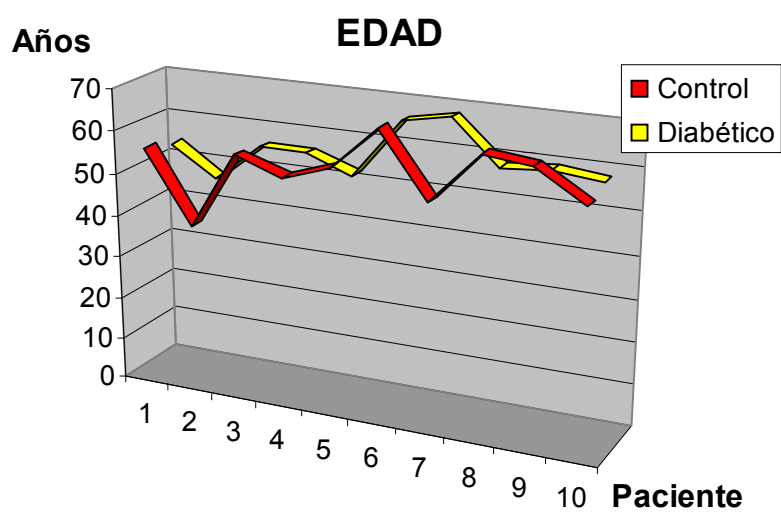
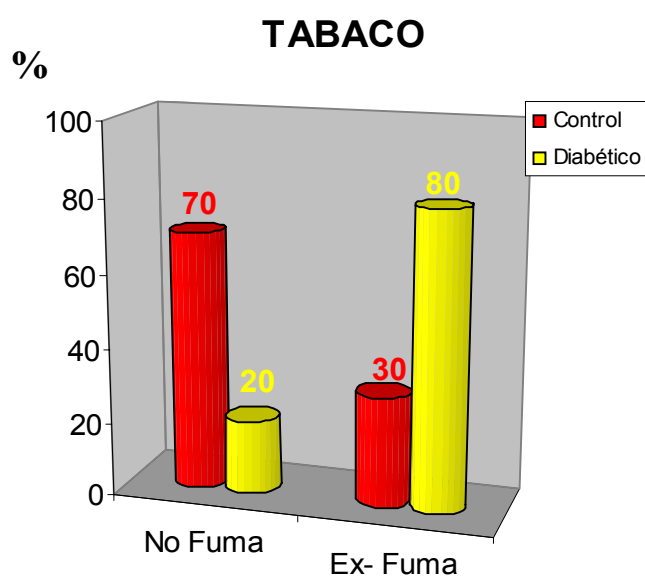
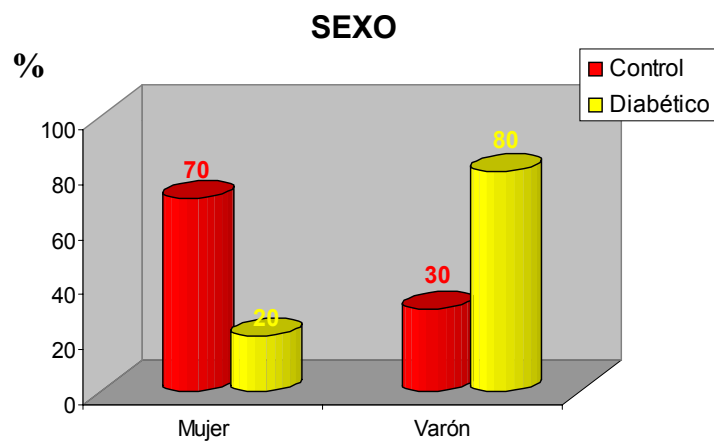
Los participantes de este estudio forman un grupo homogéneo de sujetos. Con el tamaño muestral del estudio no hay evidencia estadística para decir que existen diferencias entre el grupo control y el grupo experimental en relación a la edad, el sexo, el tabaco, el número total de dientes presentes por paciente, por arcada y por grupo dentario, así como en relación a la presencia de lesiones de furcación en sus diferentes grados de severidad.

El número de bajas o drop-outs durante el estudio es muy bajo. Ningún paciente control abandona el estudio mientras que sí lo hacen dos pacientes diabéticos. Concretamente una mujer diabética no participa en la cita de mantenimiento correspondiente al tercer mes (a causa del fallecimiento de su marido), aunque cumple con la cita correspondiente a los 6 meses, y un varón diabético abandona el estudio por motivos personales tras completar todo el examen de re-evaluación correspondiente a los 3 meses.

La proporción de varones y ex-fumadores es superior en el grupo de pacientes diabéticos, sin embargo, no se demuestran diferencias estadísticamente significativas (ES) en dichas variables (sexo $p = 0.07$ y tabaco $p = 0.07$). Tampoco se demuestran diferencias ES respecto a la edad ($p = 0.75$). (ver **Tabla 1 y Fig.**)

Tabla 1. Características de la población de estudio

	CONTROLES (n = 10)	DIABÉTICOS (n = 10)
Sexo (mujer/varón)	7/3	2/8
Tabaco (no fumador/ex-fumador)	7/3	2/8
Terapia anti-diabética:		
• Dieta y ejercicio	...	• 2
• Agentes orales	...	• 5
• Insulina	...	• 1
• Agentes orales + insulina	...	• 2
Duración de diabetes: media (años)	...	12



No se demuestran diferencias ES ni en el número medio de dientes presentes por paciente ($p = 0.89$) entre el grupo de diabéticos (22.8 ± 4.0) y el grupo control (23.0 ± 2.1) ni en el número medio de dientes presentes por arcada ($p = 0.92$ arcada superior y $p = 0.87$ arcada inferior) entre el grupo de sujetos diabéticos (10.8 ± 2.8 y 12.0 ± 1.4 respectivamente) y el grupo control (10.9 ± 1.9 y 12.1 ± 1.1 respectivamente).

En el número medio de dientes presentes clasificados según el grupo dentario la diferencia sólo es ES para el grupo de incisivos ($p = 0.04$) entre el grupo de diabéticos (7.2 ± 0.9) y el grupo control (7.9 ± 0.3) pero no para caninos, premolares o molares ($p = 0.08$ caninos, $p = 1.00$ premolares y $p = 0.82$ molares) entre el grupo de diabéticos (4.0 ± 0 , 6.4 ± 1.5 y 5.2 ± 2.4 respectivamente) y el grupo control (3.7 ± 0.5 , 6.4 ± 1.0 y 5.0 ± 1.4 respectivamente). (ver **Tabla 2 y Fig.**)

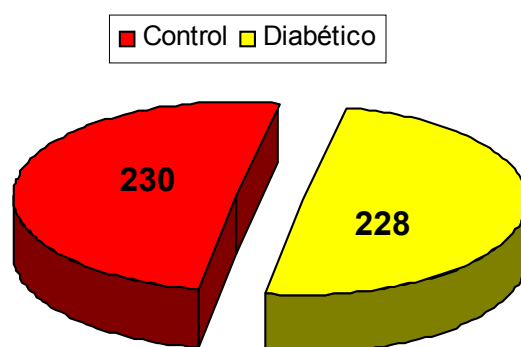
Tabla 2. Promedio, SD, SE y rango (valor máximo y mínimo) de la variable demográfica edad y de la variable clínica número total de dientes presentes al inicio del estudio por paciente y por grupo dentario

	Edad	Dientes/paciente	Incisivos	Caninos	Premolares	Molares
CONTROLES						
Promedio	56.4	23.0	7.9	3.7	6.4	5.0
SD	7.81	2.11	0.32	0.48	0.97	1.41
SE	2.47	0.67	0.10	0.15	0.31	0.45
Mínimo	39	20	7	3	5	3
Máximo	67	27	8	4	8	7
DIABÉTICOS						
Promedio	57.4	22.8	7.2	4.0	6.4	5.2
SD	6.17	3.97	0.92	0	1.51	2.39
SE	1.95	1.25	0.29	0	0.48	0.76
Mínimo	47	17	6	4	4	1
Máximo	68	28	8	4	8	8
Probabilidad	n.s.	n.s.	0.04*	n.s.	n.s.	n.s.

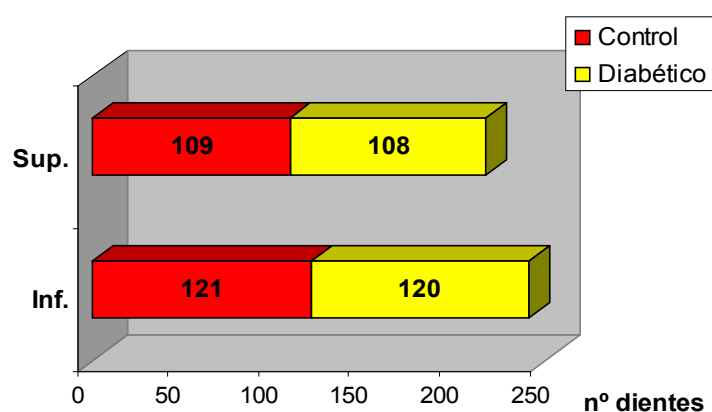
* $p < 0.05$ (Student's *t*-test)

n.s. (la diferencia entre los grupos de estudio no es estadísticamente significativa)

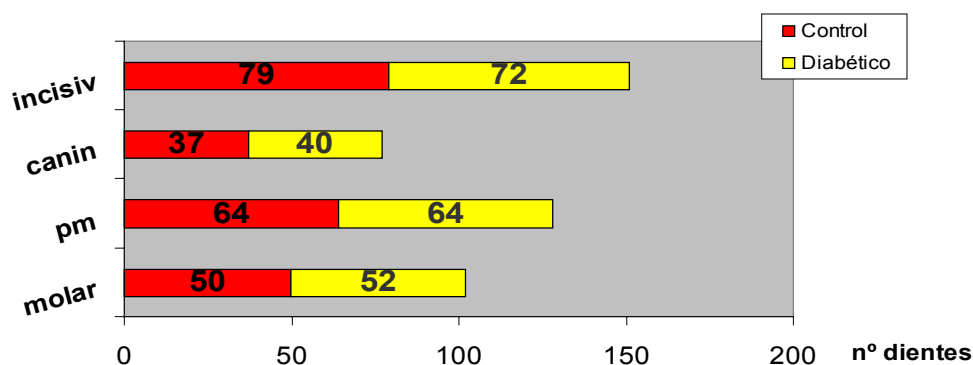
TOTAL DIENTES PRESENTES



DIENTES PRESENTES POR ARCADA



TOTAL DIENTES PRESENTES POR GRUPO DENTARIO



Durante el estudio se pierden 4 dientes de un total de 458 dientes presentes al inicio (228 en el grupo experimental y 230 dientes en el grupo control). Un paciente del grupo control pierde 3 dientes, concretamente un molar superior y dos molares inferiores, y un paciente diabético pierde 1 diente, concretamente un incisivo lateral superior. Estos cuatro dientes se extraen por problemas endodónticos.

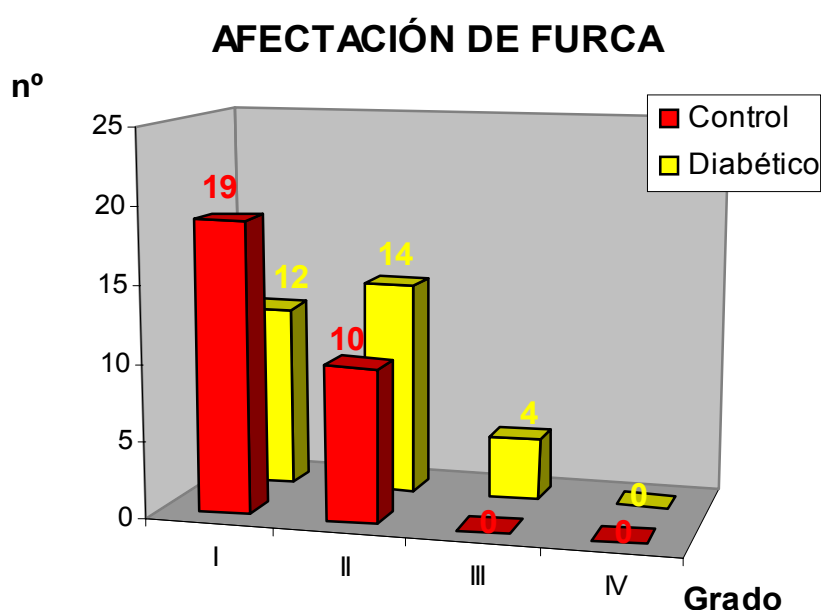
No se demuestran diferencias ES en el número medio de lesiones de furcación presentes por paciente ($p = 0.94$) entre el grupo de diabéticos (3.0 ± 3.5) y el grupo control (2.9 ± 2.4) ni en sus diferentes grados de severidad (Grado 1 $p = 0.46$, Grado 2 $p = 0.61$ y Grado 3 $p = 0.22$) entre el grupo de diabéticos (1.2 ± 2.3 , 1.4 ± 2.2 y 0.4 ± 1.0 respectivamente) y el grupo control (1.9 ± 1.8 , 1.0 ± 0.9 y 0 respectivamente). (ver **Tabla 3 y Fig.**)

Tabla 3. Promedio, SD, SE y rango (valor máximo y mínimo) de la variable clínica lesión de furcación

	Furcas/paciente	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
CONTROLES					
Promedio	2.9	1.9	1.0	0	0
SD	2.38	1.85	0.94
SE	0.75	0.59	0.30
Mínimo	0	0	0
Máximo	7	5	2
DIABÉTICOS					
Promedio	3.0	1.2	1.4	0.4	0
SD	3.53	2.30	2.22	0.97	...
SE	1.12	0.73	0.70	0.31	...
Mínimo	0	0	0	0	...
Máximo	10	7	7	3	...
Probabilidad	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	

* $p < 0.05$ (Student's t -test)

n.s. (la diferencia entre los grupos de estudio no es estadísticamente significativa)



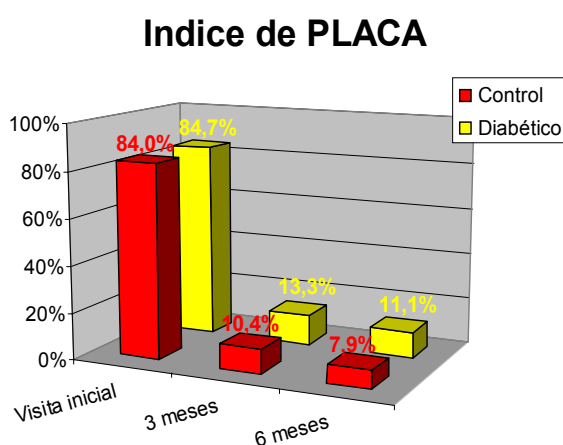
2.- RESPUESTA CLÍNICA PERIODONTAL

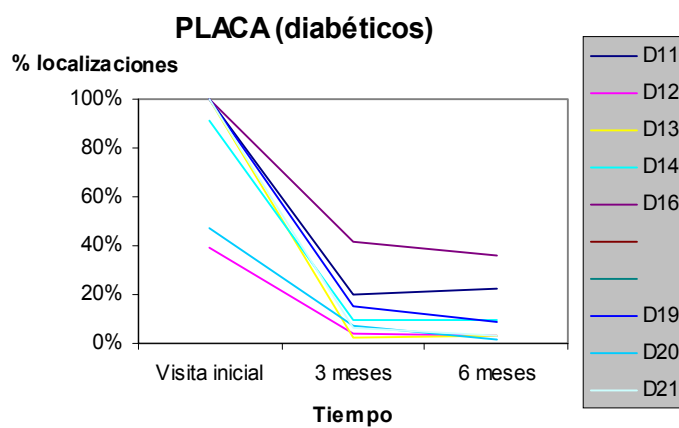
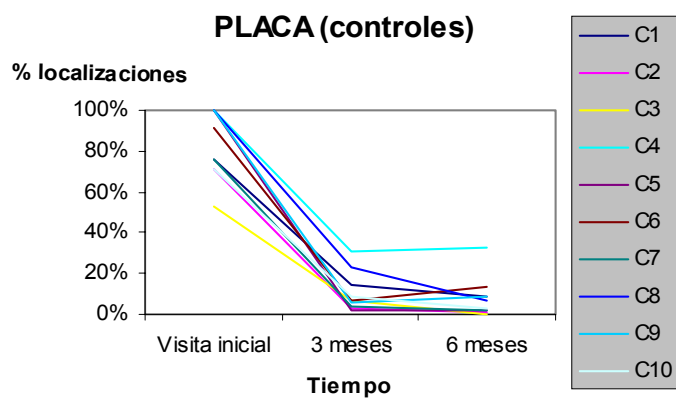
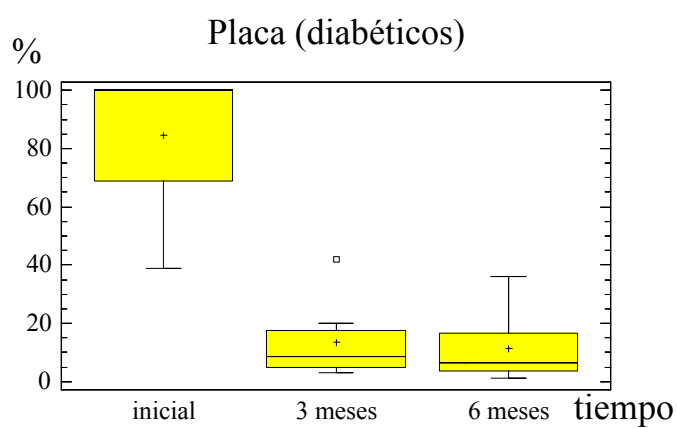
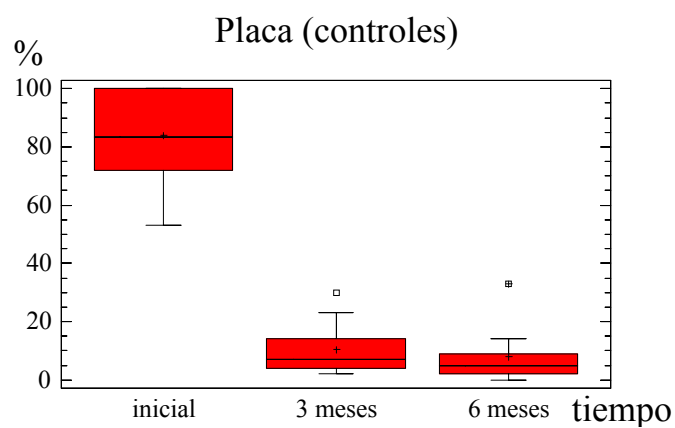
2.1.- ÍNDICE DE PLACA

- No existen diferencias ES entre ambos grupos ($p = 0.68$). Sí existen diferencias ES en el tiempo ($p < 0.0001$).
- En la visita inicial el porcentaje medio de placa de toda la boca para el grupo diabético es del $84.7\% \pm 25.8$ y para el grupo control del $83.9\% \pm 16.6$.
- A los 3 meses se observa una reducción ES del índice de placa para ambos grupos ($p < 0.0001$). El porcentaje de localizaciones con placa es del $13.3\% \pm 12.8$ para el grupo diabético y del $10.4\% \pm 9.4$ para el grupo control.
- A los 6 meses se mantiene un índice de placa por debajo del 15% en ambos grupos, siendo esta diferencia ES respecto a la visita inicial ($p < 0.0001$) pero no respecto a los 3 meses ($p = 0.08$). El porcentaje de localizaciones con placa es del $11.1\% \pm 12.2$ para el grupo diabético y del $7.9\% \pm 9.7$ para el grupo control. (ver Tabla 4 y Fig.)

Tabla 4. Evolución del INDICE DE PLACA tras el tratamiento periodontal (promedio \pm SD)

PLACA (%)	CONTROLES	DIABÉTICOS
Visita inicial SE	83.95 \pm 16.57 5.24	84.73 \pm 25.84 9.13
3 meses SE	10.38 \pm 9.36 2.96	13.34 \pm 12.81 4.53
6 meses SE	7.90 \pm 9.66 3.05	11.12 \pm 12.18 4.31



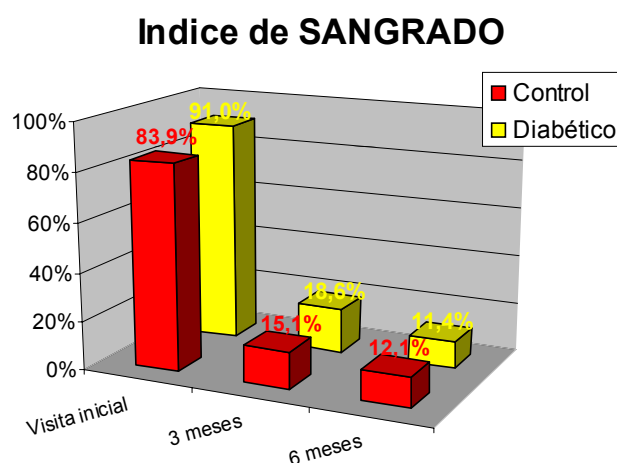


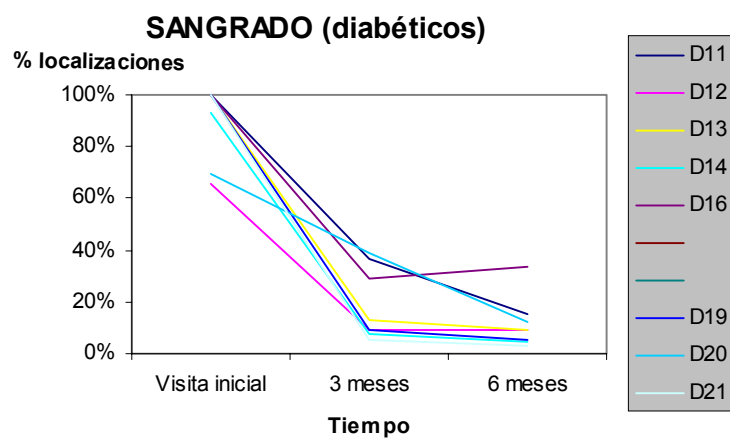
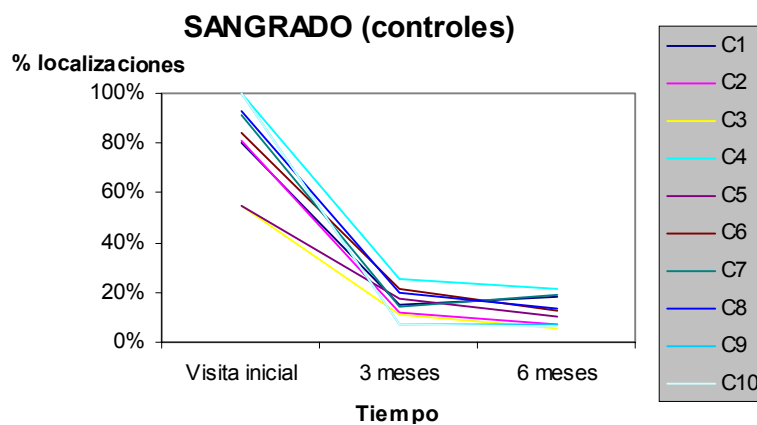
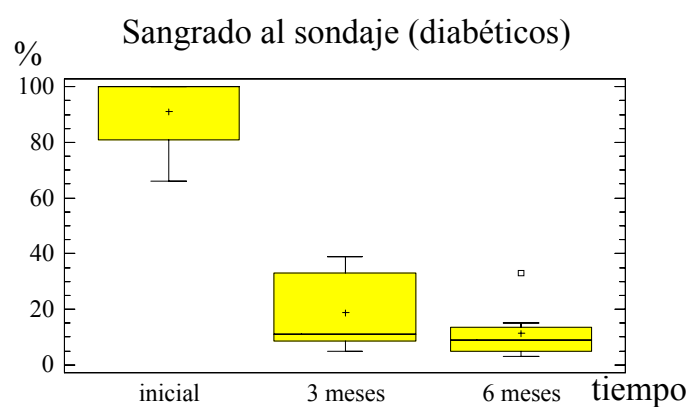
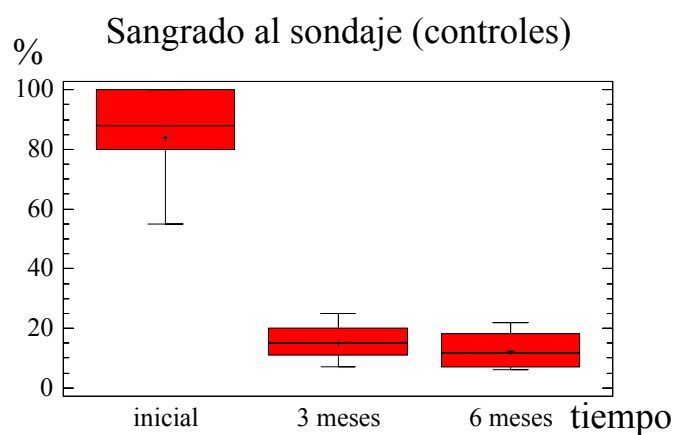
2.2.- ÍNDICE DE SANGRADO AL SONDAJE

- No existen diferencias ES entre ambos grupos ($p = 0.39$). Sí existen diferencias ES en el tiempo ($p < 0.0001$).
- En la visita inicial el porcentaje medio de sangrado al sondaje de toda la boca para el grupo diabético es del $91.0\% \pm 14.8$ y para el grupo control del $83.9\% \pm 17.2$.
- A los 3 meses se observa una reducción ES del índice de sangrado al sondaje para ambos grupos ($p < 0.0001$). El porcentaje de localizaciones con sangrado es del $18.6\% \pm 13.9$ para el grupo diabético y del $15.1\% \pm 6.0$ para el grupo control.
- A los 6 meses se mantiene un índice de sangrado al sondaje por debajo del 15% en ambos grupos, siendo esta diferencia ES respecto a la visita inicial ($p < 0.0001$) y respecto a los 3 meses ($p < 0.016$). El porcentaje de localizaciones con sangrado es del $11.4\% \pm 9.7$ para el grupo diabético y del $12.1\% \pm 5.9$ para el grupo control. (ver Tabla 5 y Fig.)

Tabla 5. Evolución del ÍNDICE DE SANGRADO AL SONDAJE tras el tratamiento periodontal (promedio \pm SD)

SANGRADO (%)	CONTROLES	DIABÉTICOS
Visita inicial SE	83.90 \pm 17.17 5.43	91.00 \pm 14.76 5.22
3 meses SE	15.09 \pm 6.03 1.91	18.58 \pm 13.92 4.92
6 meses SE	12.10 \pm 5.91 1.87	11.40 \pm 9.67 3.42





2.3.- DISTRIBUCIÓN DE LAS BOLSAS PERIODONTALES

- Existen diferencias ES entre ambos grupos ($p < 0.05$) y existen diferencias ES en el tiempo ($p < 0.0001$).
- En la visita inicial el porcentaje medio de localizaciones con PS ≤ 3 mm, de 4-6 mm y ≥ 7 mm es del 31%, 65% y 4% respectivamente para el grupo diabético y del 46%, 53% y 1% para el grupo de control.
- A los 3 meses se observa que el porcentaje de localizaciones con PS ≤ 3 mm se incrementa en ambos grupos, y se reducen los porcentajes de localizaciones con PS de 4-6 mm y ≥ 7 mm, siendo estas diferencias ES ($p < 0.016$). El porcentaje medio de localizaciones con PS ≤ 3 mm, de 4-6 mm y ≥ 7 mm es del 76%, 22% y 2% respectivamente para el grupo diabético y del 90%, 10% y 0% para el grupo de control.
- A los 6 meses el porcentaje de localizaciones con PS ≤ 3 mm, de 4-6 mm y ≥ 7 mm es del 81%, 18% y 2% respectivamente para el grupo diabético y del 93%, 7% y 0% para el grupo de control. Estas diferencias en la distribución de bolsas periodontales son ES respecto a la visita inicial ($p < 0.016$) pero no respecto a los 3 meses ($p > 0.05$). (ver Tablas 6, 7 y Fig.)

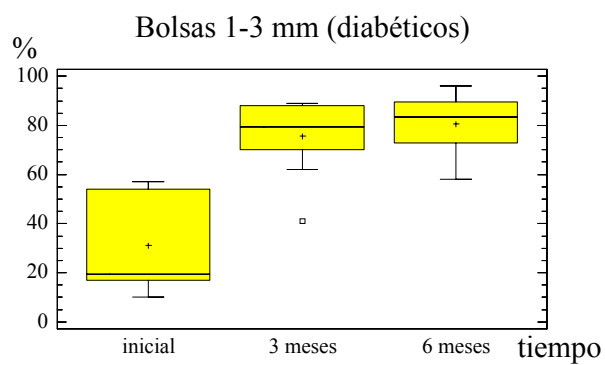
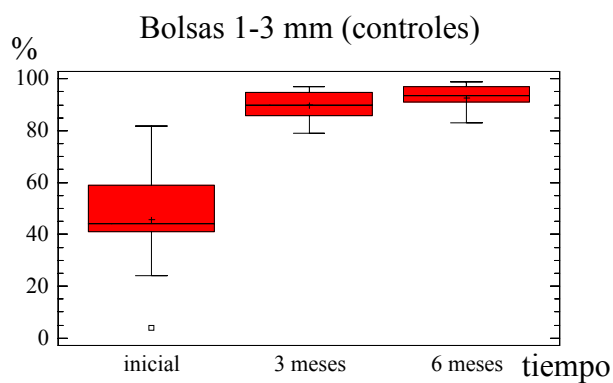
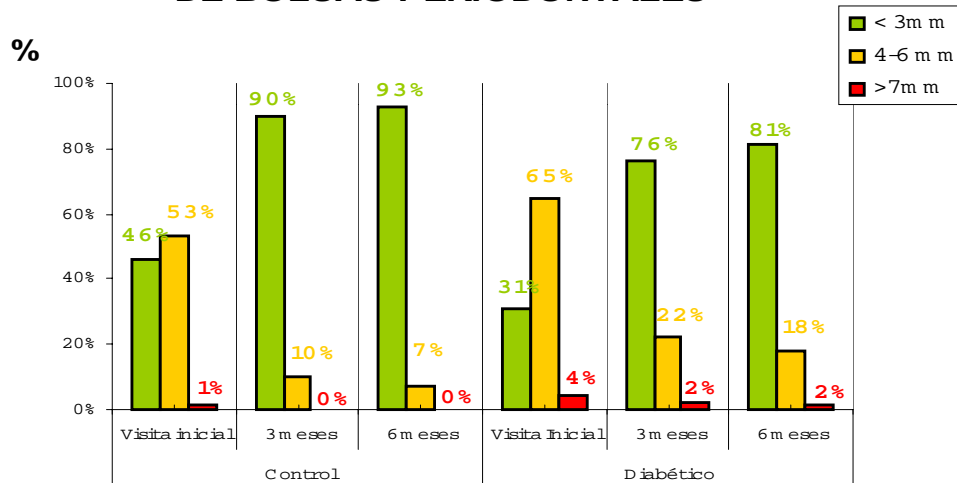
Tabla 6. Evolución de la DISTRIBUCIÓN DE BOLSAS PERIODONTALES tras el tratamiento periodontal en el GRUPO CONTROL (promedio \pm SD)

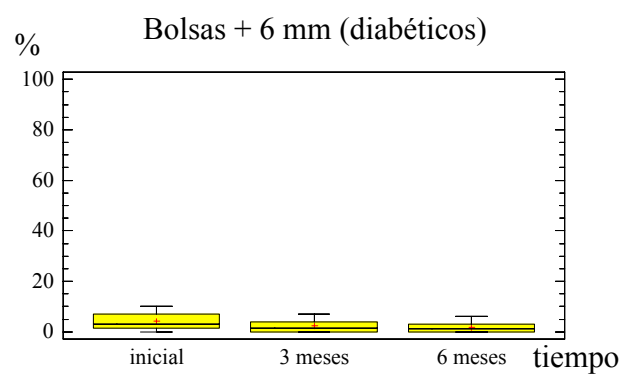
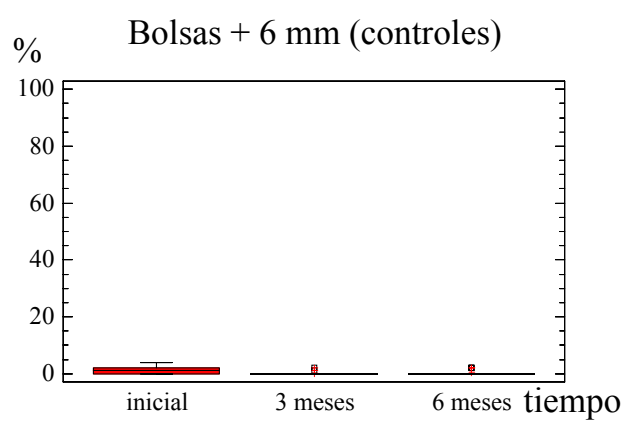
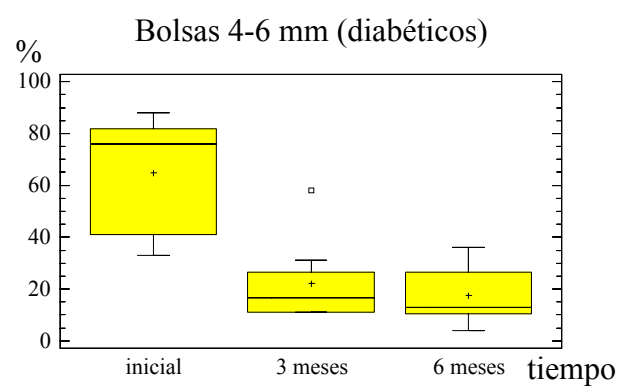
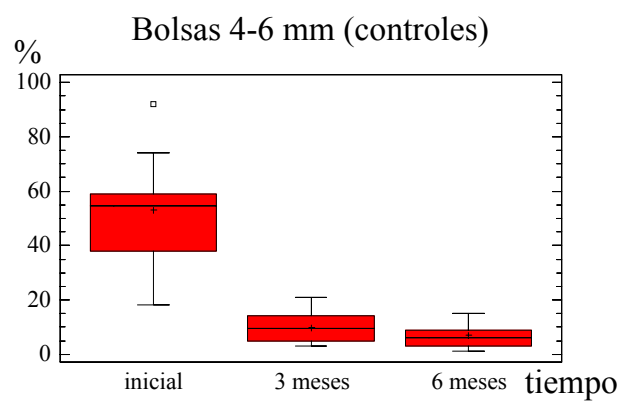
BOLSAS (%)	≤ 3	4-6	≥ 7
Visita inicial SE	45.69 \pm 21.74 6.87	53.10 \pm 20.89 6.61	1.20 \pm 1.50 0.47
3 meses SE	89.91 \pm 5.90 1.87	9.86 \pm 5.92 1.87	0.23 \pm 0.51 0.16
6 meses SE	92.60 \pm 5.26 1.66	7.10 \pm 4.98 1.57	0.30 \pm 0.63 0.20

Tabla 7. Evolución de la DISTRIBUCIÓN DE BOLSAS PERIODONTALES tras el tratamiento periodontal en el GRUPO DIABÉTICO (promedio \pm SD)

BOLSAS (%)	≤ 3	4-6	≥ 7
Visita inicial SE	31.05 \pm 20.20 7.14	64.88 \pm 22.63 8.00	4.08 \pm 3.52 1.24
3 meses SE	75.66 \pm 16.33 5.78	22.24 \pm 15.87 5.61	2.10 \pm 2.68 0.95
6 meses SE	80.62 \pm 12.23 4.32	17.67 \pm 11.04 3.90	1.71 \pm 2.51 0.89

EVOLUCIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE BOLSAS PERIODONTALES





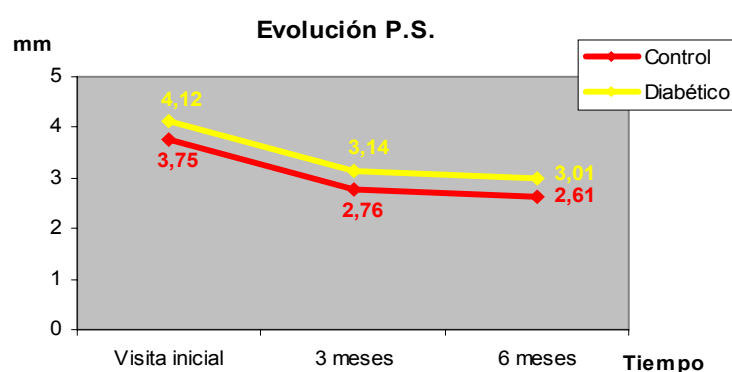
2.4.- PROFUNDIDAD DE SONDAJE (PS)

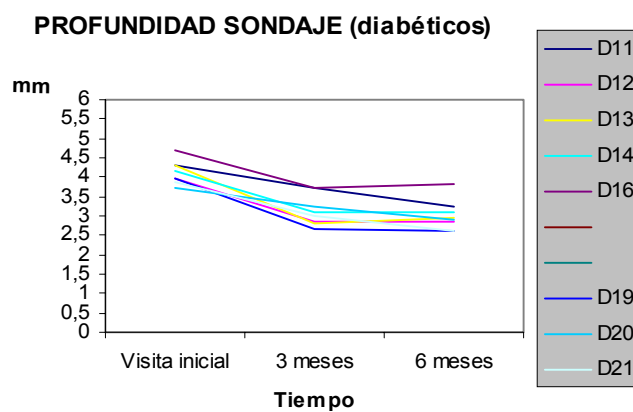
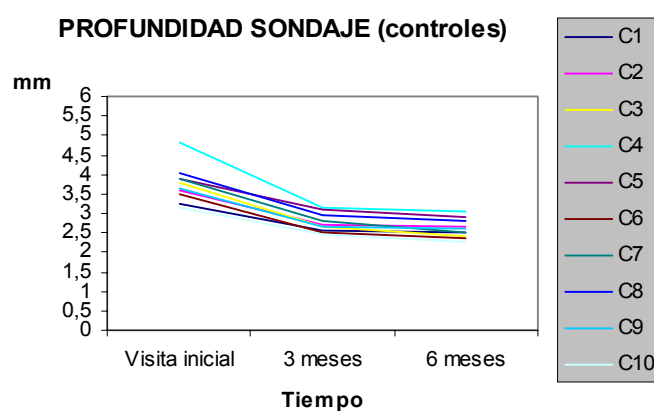
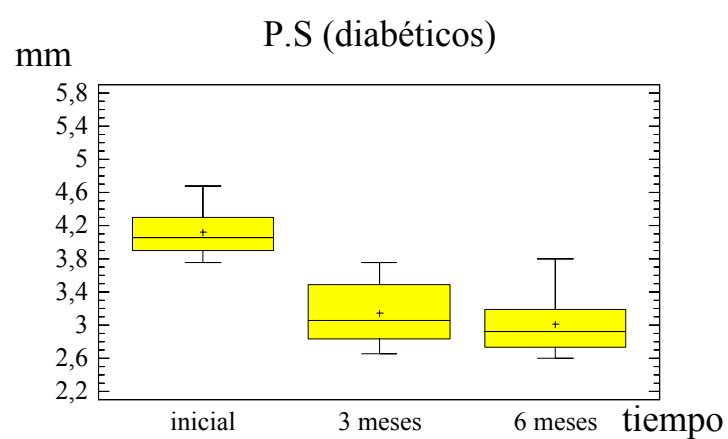
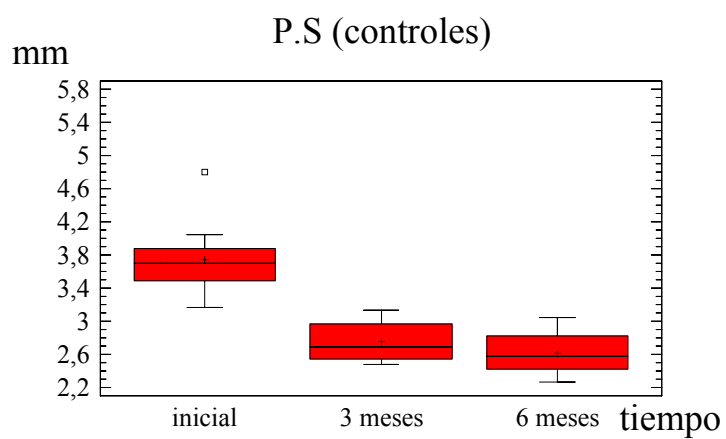
DE TODA LA BOCA:

- Existen diferencias ES entre ambos grupos ($p = 0.02$) y existen diferencias ES en el tiempo ($p < 0.0001$).
- En la visita inicial la profundidad de sondaje media de toda la boca es de $4.1 \text{ mm} \pm 0.3$ en el grupo diabético y de $3.8 \text{ mm} \pm 0.5$ en el grupo control.
- A los 3 meses se observa que la PS media de toda la boca se reduce a $3.1 \text{ mm} \pm 0.4$ en el grupo diabético y a $2.8 \text{ mm} \pm 0.2$ en el grupo control. Estas diferencias son ES ($p < 0.0001$).
- A los 6 meses se observa que la PS media de toda la boca sigue reduciéndose, concretamente a $3.0 \text{ mm} \pm 0.4$ en el grupo diabético y a $2.6 \text{ mm} \pm 0.2$ en el grupo control, siendo esta diferencia ES respecto a la visita inicial ($p < 0.0001$) y respecto a los 3 meses ($p = 0.004$). (ver Tabla 8 y Fig.)

Tabla 8. Evolución de la PROFUNDIDAD DE SONDAJE (TODA LA BOCA) tras el tratamiento periodontal (promedio \pm SD)

PS (mm)	CONTROLES	DIABÉTICOS
Visita inicial SE	3.75 ± 0.46 0.15	4.12 ± 0.30 0.11
3 meses SE	2.76 ± 0.24 0.07	3.14 ± 0.41 0.14
6 meses SE	2.61 ± 0.25 0.08	3.01 ± 0.39 0.14



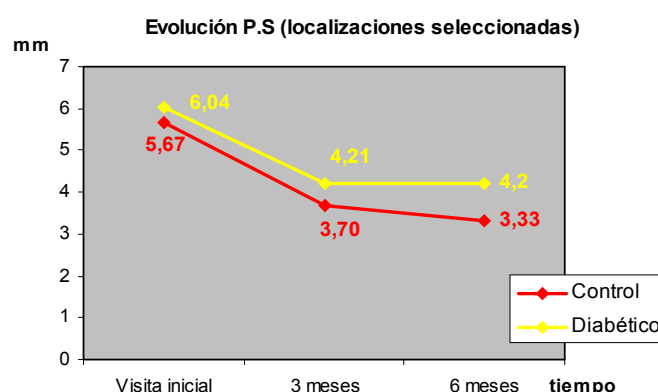


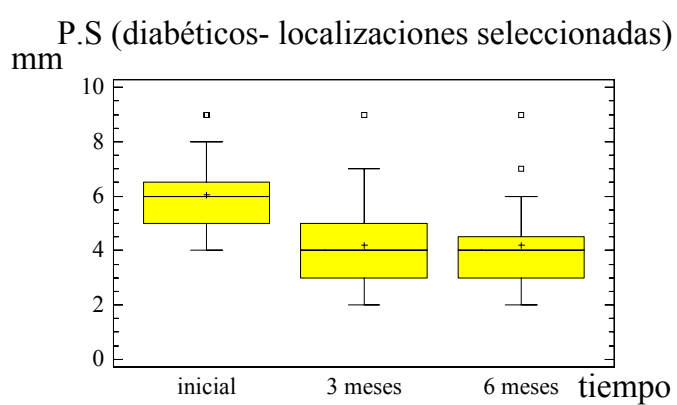
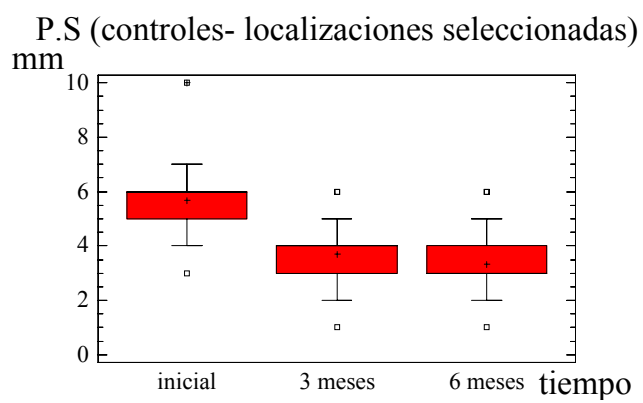
DE LAS LOCALIZACIONES SELECCIONADAS:

- No existen diferencias ES entre ambos grupos ($p = 0.16$). Sí existen diferencias ES en el tiempo ($p < 0.0001$).
- En la visita inicial la PS media de las 3 localizaciones seleccionadas por cada paciente para la toma de muestras de FGC es de $6.0 \text{ mm} \pm 0.8$ en el grupo diabético y de $5.7 \text{ mm} \pm 0.8$ en el grupo control.
- A los 3 meses se observa que la PS se reduce a $4.2 \text{ mm} \pm 1.2$ en el grupo diabético y a $3.7 \text{ mm} \pm 0.7$ en el grupo control. Estas diferencias son ES ($p < 0.0001$).
- A los 6 meses se observa que la PS se mantiene en el grupo diabético ($4.2 \text{ mm} \pm 1.1$) pero sigue reduciéndose en el grupo control ($3.3 \text{ mm} \pm 0.7$), siendo esta diferencia ES respecto a la visita inicial ($p < 0.0001$) pero no respecto a los 3 meses ($p = 0.04$). (ver Tabla 9 y Fig.)

Tabla 9. Evolución de la PROFUNDIDAD DE SONDAJE (LOCALIZACIONES SELECCIONADAS) tras el tratamiento periodontal (promedio \pm SD)

PS (mm)	CONTROLES	DIABÉTICOS
Visita inicial SE	5.67 ± 0.79 0.25	6.04 ± 0.82 0.29
3 meses SE	3.70 ± 0.74 0.24	4.21 ± 1.17 0.41
6 meses SE	3.33 ± 0.75 0.24	4.20 ± 1.10 0.39





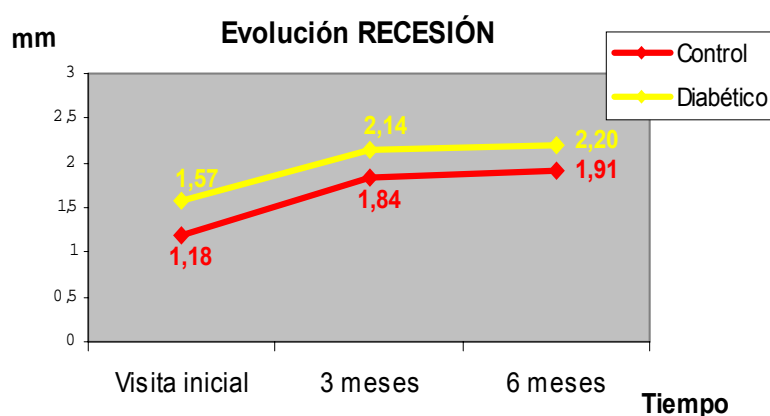
2.5.- RECESIÓN GINGIVAL

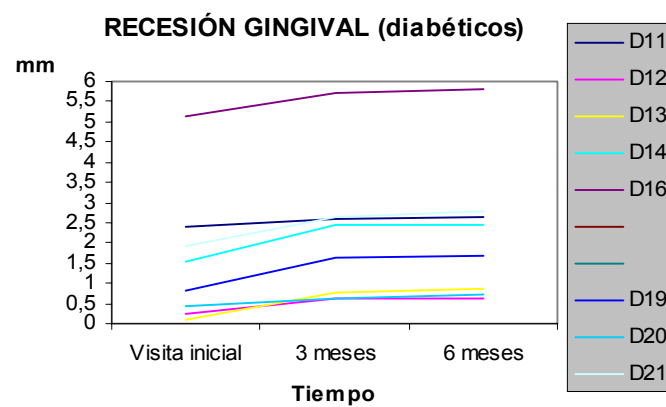
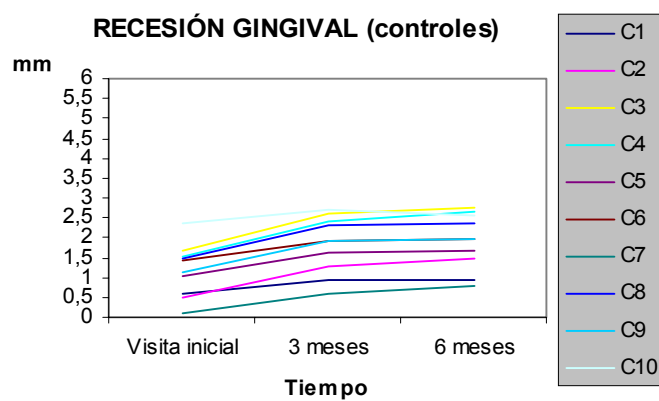
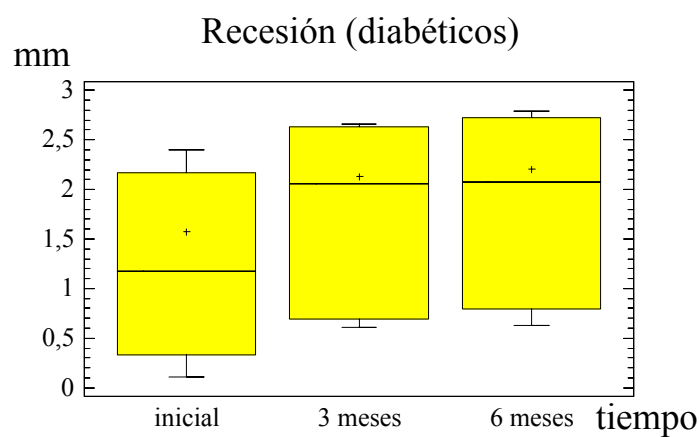
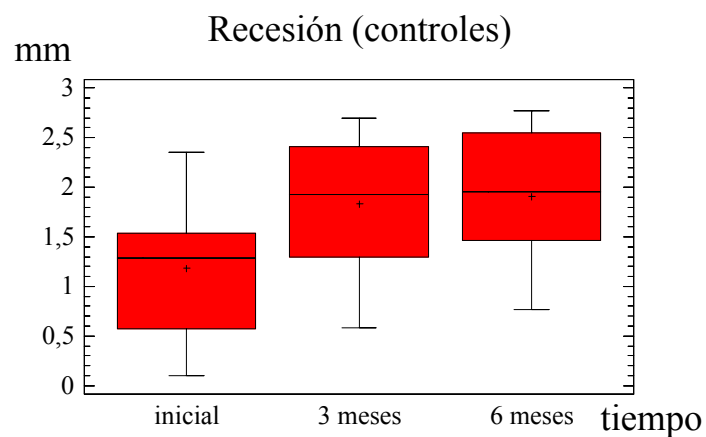
DE TODA LA BOCA:

- No existen diferencias ES entre ambos grupos ($p = 0.58$). Sí existen diferencias ES en el tiempo ($p < 0.0001$).
- En la visita inicial la recesión gingival media de toda la boca es de $1.6 \text{ mm} \pm 1.7$ en el grupo diabético y de $1.2 \text{ mm} \pm 0.7$ en el grupo control.
- A los 3 meses se observa que la recesión gingival media de toda la boca aumenta a $2.1 \text{ mm} \pm 1.7$ en el grupo diabético y a $1.8 \text{ mm} \pm 0.7$ en el grupo control. Estas diferencias son ES ($p < 0.0001$).
- A los 6 meses se observa que la recesión gingival media de toda la boca sigue aumentando, concretamente a $2.2 \text{ mm} \pm 1.7$ en el grupo diabético y a $1.9 \text{ mm} \pm 0.7$ en el grupo control, siendo esta diferencia ES respecto a la visita inicial ($p < 0.0001$) y respecto a los 3 meses ($p = 0.005$). (ver Tabla 10 y Fig.)

Tabla 10. Evolución de la RECESIÓN GINGIVAL (TODA LA BOCA) tras el tratamiento periodontal (promedio \pm SD)

RECESIÓN (mm)	CONTROLES	DIABÉTICOS
Visita inicial SE	1.18 ± 0.66 0.21	1.57 ± 1.66 0.59
3 meses SE	1.84 ± 0.72 0.23	2.14 ± 1.70 0.60
6 meses SE	1.91 ± 0.70 0.22	2.20 ± 1.71 0.60



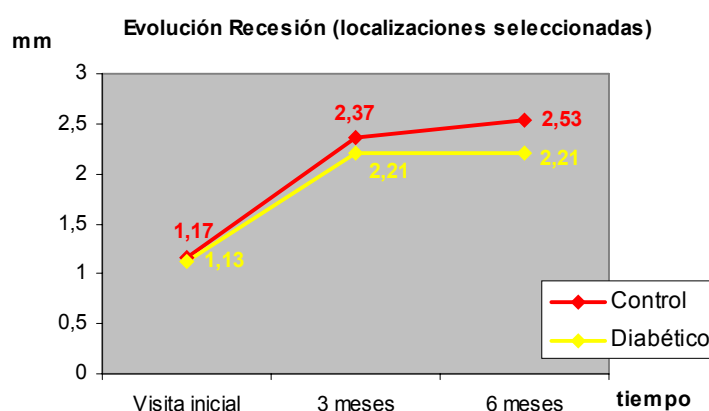


DE LAS LOCALIZACIONES SELECCIONADAS:

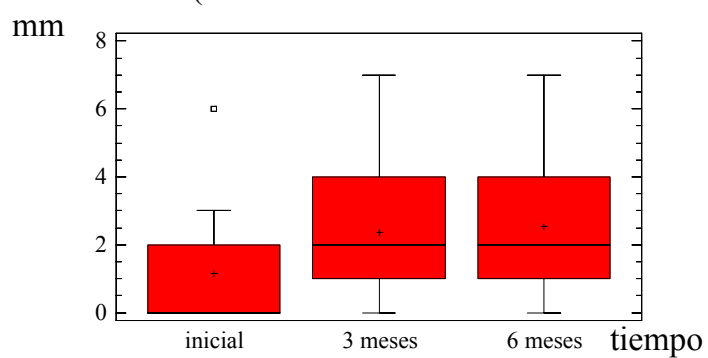
- No existen diferencias ES entre ambos grupos ($p = 0.82$). Sí existen diferencias ES en el tiempo ($p < 0.0001$).
- En la visita inicial la recesión gingival media de las 3 localizaciones seleccionadas por cada paciente para la toma de muestras de FGC es de $1.1 \text{ mm} \pm 1.5$ en el grupo diabético y de $1.2 \text{ mm} \pm 1.4$ en el grupo control.
- A los 3 meses se observa que la recesión gingival aumenta a $2.2 \text{ mm} \pm 1.9$ en el grupo diabético y a $2.4 \text{ mm} \pm 1.7$ en el grupo control. Estas diferencias son ES ($p < 0.0001$).
- A los 6 meses se observa que la recesión gingival se mantiene en los diabéticos ($2.2 \text{ mm} \pm 1.8$) pero sigue aumentando en el grupo control ($2.5 \text{ mm} \pm 1.6$), siendo esta diferencia ES respecto a la visita inicial ($p < 0.0001$) pero no respecto a los 3 meses ($p = 0.21$). (ver Tabla 11 y Fig.)

Tabla 11. Evolución de la RECESIÓN GINGIVAL (LOCALIZACIONES SELECCIONADAS) tras el tratamiento periodontal (promedio \pm SD)

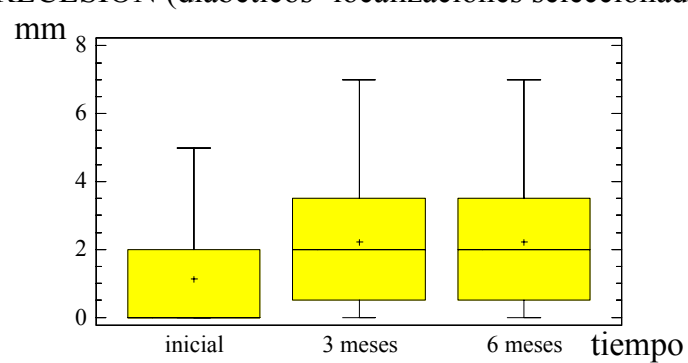
RECESIÓN (mm)	CONTROLES	DIABÉTICOS
Visita inicial SE	1.17 \pm 1.43 0.45	1.13 \pm 1.49 0.53
3 meses SE	2.37 \pm 1.70 0.54	2.21 \pm 1.89 0.67
6 meses SE	2.53 \pm 1.65 0.52	2.21 \pm 1.76 0.62



RECESIÓN (controles- localizaciones seleccionadas)



RECESIÓN (diabéticos- localizaciones seleccionadas)



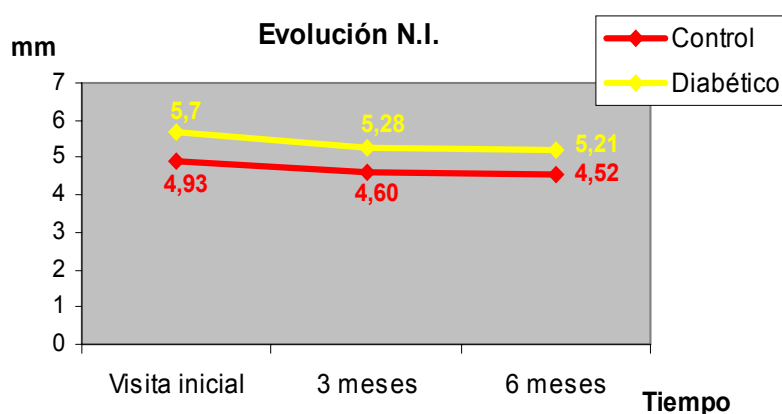
2.6.- NIVEL CLÍNICO DE INSERCIÓN PERIODONTAL (NI)

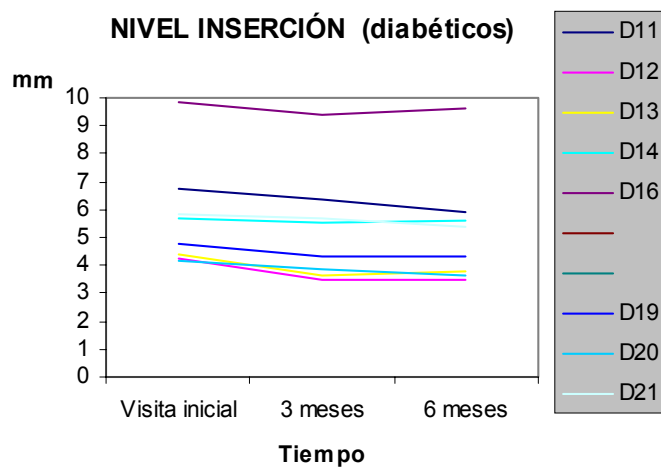
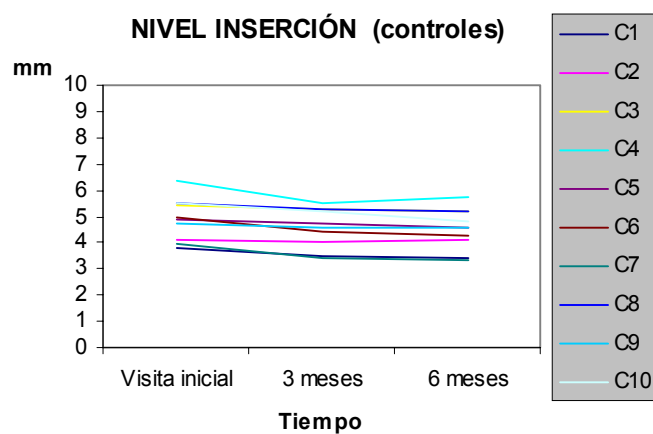
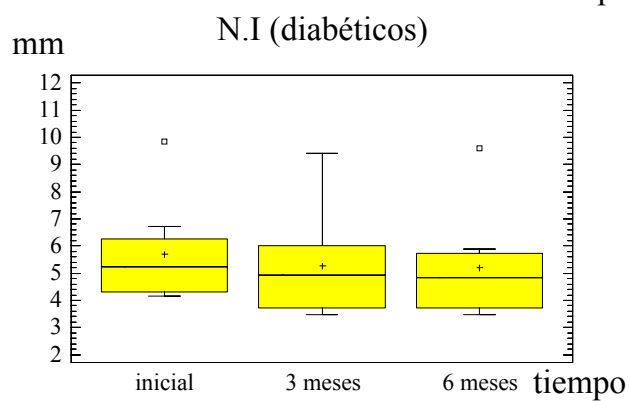
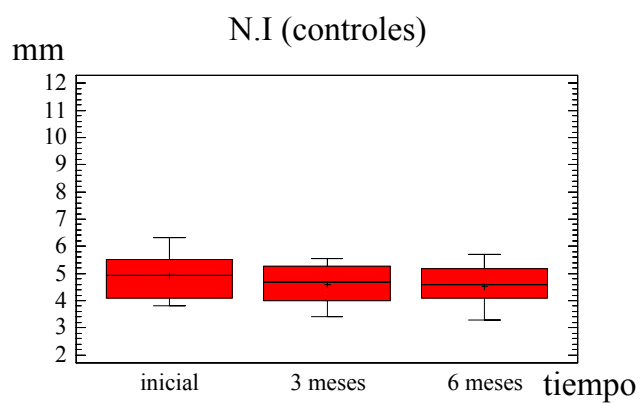
DE TODA LA BOCA:

- No existen diferencias ES entre ambos grupos ($p = 0.30$). Sí existen diferencias ES en el tiempo ($p < 0.0001$).
- En la visita inicial el NI medio de toda la boca es de $5.7 \text{ mm} \pm 1.9$ en el grupo diabético y de $4.9 \text{ mm} \pm 0.8$ en el grupo control.
- A los 3 meses se observa una ganancia significativa de inserción en ambos grupos ($p < 0.0001$). A los 3 meses el NI medio de toda la boca es de $5.3 \text{ mm} \pm 2.0$ en el grupo diabético y de $4.6 \text{ mm} \pm 0.8$ en el grupo control.
- A los 6 meses se observa que la ganancia de inserción conseguida a los 3 meses se mantiene en ambos grupos. A los 6 meses el NI medio de toda la boca es de $5.3 \text{ mm} \pm 2.0$ en el grupo diabético y de $4.5 \text{ mm} \pm 0.8$ en el grupo control, siendo esta diferencia ES respecto a la visita inicial ($p < 0.0001$) pero no respecto a los 3 meses ($p = 0.14$). (ver **Tabla 12** y **Fig.**)

Tabla 12. Evolución del NIVEL CLÍNICO DE INSERCIÓN (TODA LA BOCA) tras el tratamiento periodontal (promedio \pm SD)

NI (mm)	CONTROLES	DIABÉTICOS
Visita inicial SE	4.93 \pm 0.80 0.25	5.70 \pm 1.90 0.67
3 meses SE	4.60 \pm 0.76 0.24	5.28 \pm 1.99 0.70
6 meses SE	4.52 \pm 0.76 0.24	5.21 \pm 2.01 0.71



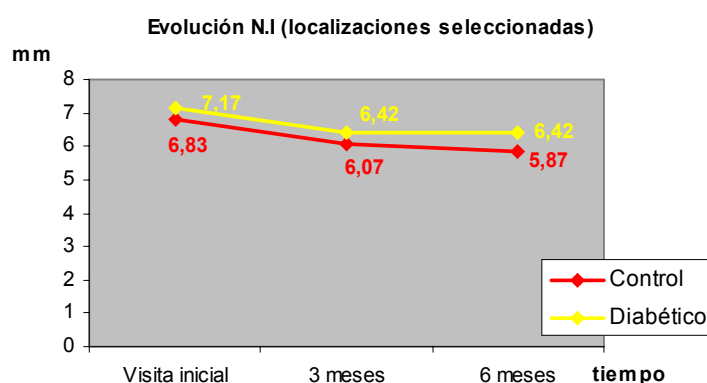


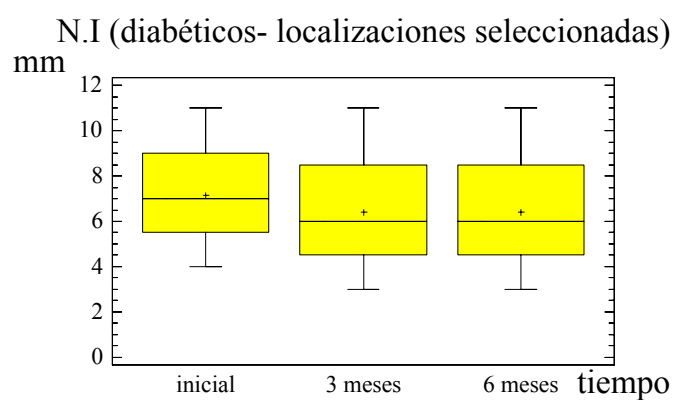
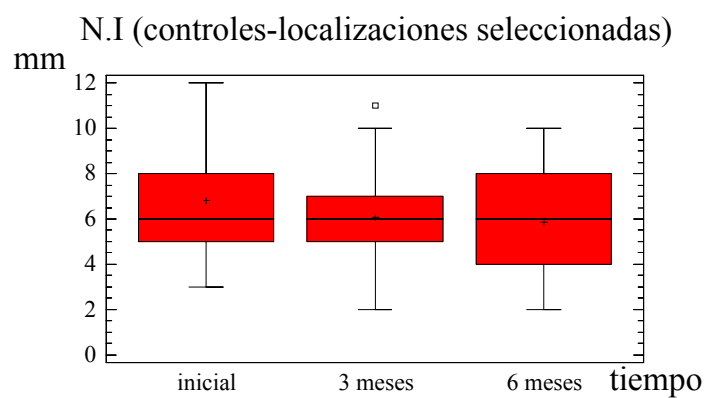
DE LAS LOCALIZACIONES SELECCIONADAS:

- No existen diferencias ES entre ambos grupos ($p = 0.63$). Sí existen diferencias ES en el tiempo ($p < 0.0001$).
- En la visita inicial el NI medio de las 3 localizaciones seleccionadas por cada paciente para la toma de muestras de FGC es de $7.2 \text{ mm} \pm 1.8$ en el grupo diabético y de $6.8 \text{ mm} \pm 1.6$ en el grupo control.
- A los 3 meses se observa una ganancia significativa de inserción en ambos grupos ($p < 0.0001$). A los 3 meses el NI es de $6.4 \text{ mm} \pm 1.9$ en el grupo diabético y de $6.1 \text{ mm} \pm 1.8$ en el grupo control.
- A los 6 meses se observa que la ganancia de inserción conseguida a los 3 meses se mantiene en el grupo diabético ($6.4 \text{ mm} \pm 1.8$) mientras que el grupo control sigue mejorando ($5.9 \text{ mm} \pm 1.9$), siendo esta diferencia ES respecto a la visita inicial ($p < 0.0001$) pero no respecto a los 3 meses ($p = 0.27$). (ver **Tabla 13 y Fig.**)

Tabla 13. Evolución del NIVEL CLÍNICO DE INSERCIÓN (LOCALIZACIONES SELECCIONADAS) tras el tratamiento periodontal (promedio \pm SD)

NI (mm)	CONTROLES	DIABÉTICOS
Visita inicial SE	6.83 ± 1.58 0.50	7.17 ± 1.80 0.64
3 meses SE	6.07 ± 1.81 0.57	6.42 ± 1.93 0.68
6 meses SE	5.87 ± 1.93 0.61	6.42 ± 1.83 0.65





2.7.- MOVILIDAD DENTARIA

- Existen diferencias ES entre ambos grupos ($p = 0.03$) y existen diferencias ES en el tiempo ($p < 0.003$).
- En la visita inicial el número medio de dientes con movilidad es de 9.5 ± 6.0 en el grupo diabético y de 4.6 ± 4.5 en el grupo control.
- A los 3 meses se observa una reducción en la movilidad dentaria en ambos grupos ($p < 0.016$). A los 3 meses el número medio de dientes con movilidad es de 8.1 ± 5.4 en el grupo diabético y de 3.1 ± 2.7 en el grupo control.
- A los 6 meses se observa que la reducción en la movilidad dentaria conseguida a los 3 meses se mantiene en ambos grupos. A los 6 meses el número medio de dientes con movilidad es de 7.9 ± 5.2 en el grupo diabético y de 2.7 ± 2.8 en el grupo control, siendo esta diferencia ES respecto a la visita inicial ($p < 0.016$) pero no respecto a los 3 meses ($p = 0.07$). (ver Tabla 14 y Fig.)

Tabla 14. Evolución del número de dientes con MOVILIDAD DENTARIA tras el tratamiento periodontal (promedio \pm SD)

MOVILIDAD	CONTROLES	DIABÉTICOS
Visita inicial SE	4.6 ± 4.50 1.42	9.5 ± 5.98 2.11
3 meses SE	3.1 ± 2.73 0.86	8.1 ± 5.36 1.89
6 meses SE	2.7 ± 2.79 0.88	7.9 ± 5.19 1.84

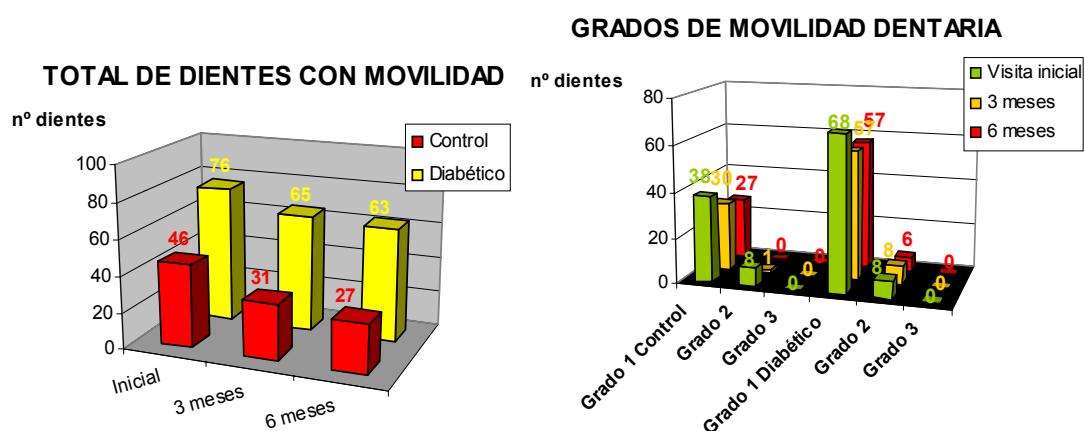


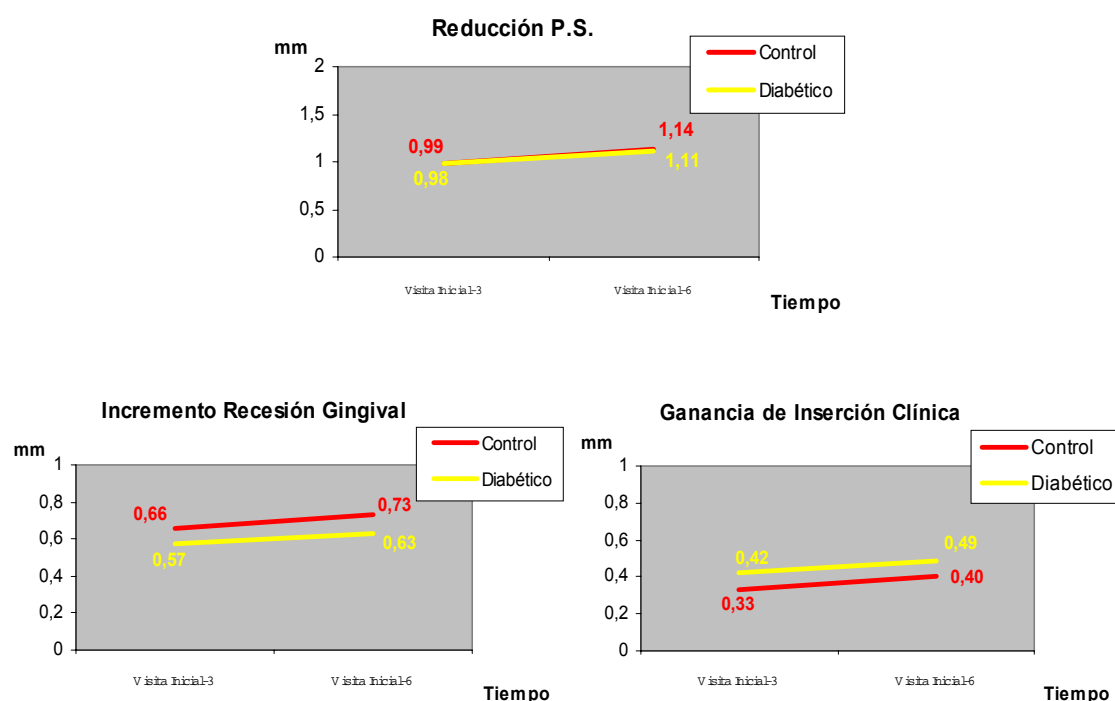
Tabla 15. Resumen de la evolución de las variables clínicas periodontales durante el estudio (TODA LA BOCA)

		Período de observación					
		A		B		C	
		Control-Diabético		Control-Diabético		Control-Diabético	
Índice de Placa	Promedio	83.95	84.73	10.38	13.34	7.90	11.12
	SD	16.57	25.84	9.36	12.81	9.66	12.18
	SE	5.24	9.13	2.96	4.53	3.05	4.31
Índice de Sangrado	Promedio	83.90	91.00	15.09	18.58	12.10	11.40
	SD	17.17	14.76	6.03	13.92	5.91	9.67
	SE	5.43	5.22	1.91	4.92	1.87	3.42
% Bolsas ≤ 3mm	Promedio	45.69	31.05	89.91	75.66	92.60	80.62
	SD	21.74	20.20	5.90	16.33	5.26	12.23
	SE	6.87	7.14	1.87	5.78	1.66	4.32
% Bolsas 4-6 mm	Promedio	53.10	64.88	9.86	22.24	7.10	17.67
	SD	20.89	22.63	5.92	15.87	4.98	11.04
	SE	6.61	8.00	1.87	5.61	1.57	3.90
% Bolsas ≥ 7mm	Promedio	1.20	4.08	0.23	2.10	0.30	1.71
	SD	1.50	3.52	0.63	2.68	0.63	2.51
	SE	0.47	1.24	0.20	0.95	0.20	0.89
Profundidad sondaje	Promedio	3.75	4.12	2.76	3.14	2.61	3.01
	SD	0.46	0.30	0.24	0.41	0.25	0.39
	SE	0.15	0.11	0.07	0.14	0.08	0.14
Recesión gingival	Promedio	1.18	1.57	1.84	2.14	1.91	2.20
	SD	0.66	1.66	0.72	1.70	0.70	1.71
	SE	0.21	0.59	0.23	0.60	0.22	0.60
Nivel de inserción	Promedio	4.93	5.70	4.60	5.28	4.52	5.21
	SD	0.80	1.90	0.76	1.99	0.76	2.01
	SE	0.25	0.67	0.24	0.70	0.24	0.71

Período de observación: A (visita inicial), B (3 meses) y C (6 meses)

SD: desviación estándar o típica

SE: error estándar de la media



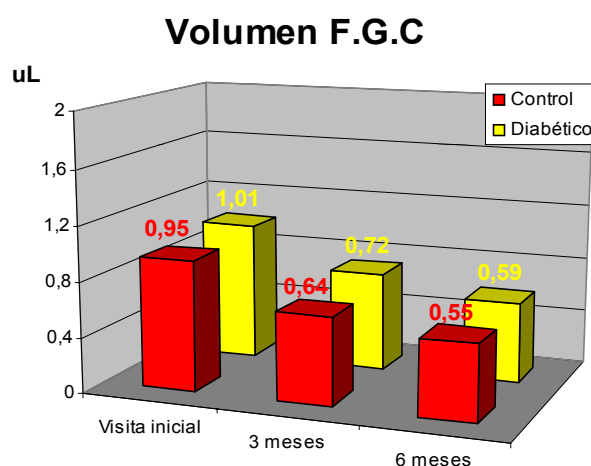
3.- RESPUESTA INMUNOLÓGICA

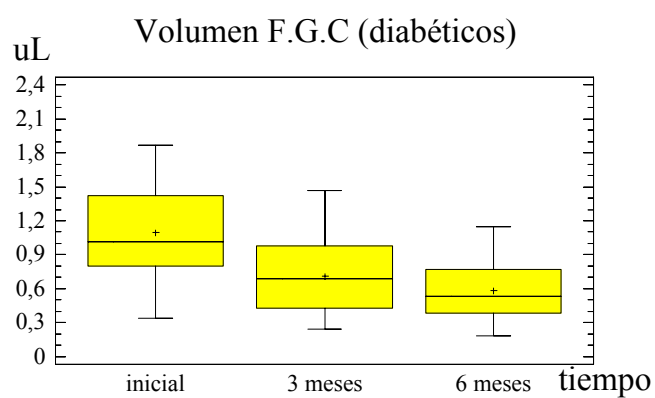
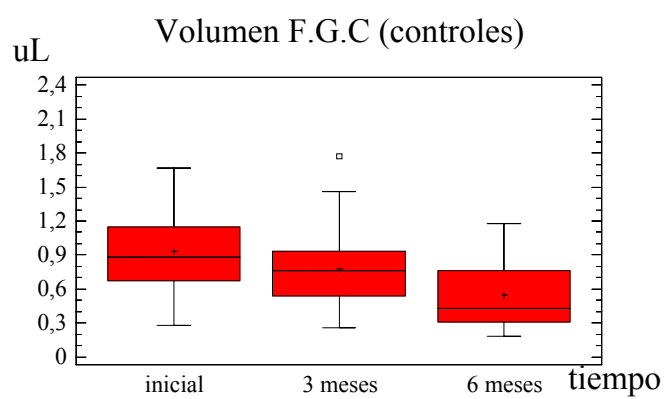
3.1.- VOLUMEN TOTAL DE FLUIDO GINGIVAL CREVICULAR (FGC)

- No existen diferencias ES entre ambos grupos ($p = 0.50$). Sí existen diferencias ES en el tiempo ($p < 0.0001$).
- En la visita inicial el volumen total de FGC medio de las 3 localizaciones seleccionadas por cada paciente para la toma de muestras de FGC es de $1.0 \mu\text{L} \pm 0.2$ en el grupo diabético y de $0.9 \mu\text{L} \pm 0.2$ en el grupo control.
- A los 3 meses se observa que el volumen total de FGC se reduce a $0.7 \mu\text{L} \pm 0.3$ en el grupo diabético y a $0.6 \mu\text{L} \pm 0.1$ en el grupo control. Estas diferencias son ES ($p < 0.0001$).
- A los 6 meses se observa que el volumen total de FGC sigue reduciéndose, concretamente a $0.6 \mu\text{L} \pm 0.2$ en el grupo diabético y a $0.5 \mu\text{L} \pm 0.2$ en el grupo control, siendo esta diferencia ES respecto a la visita inicial ($p < 0.0001$) y respecto a los 3 meses ($p = 0.011$). (ver Tabla 16 y Fig.)

Tabla 16. Evolución del VOLUMEN TOTAL DE FGC tras el tratamiento periodontal (promedio \pm SD)

Volumen FGC (μL)	CONTROLES	DIABÉTICOS
Visita inicial SE	0.95 ± 0.22 0.07	1.01 ± 0.24 0.09
3 meses SE	0.64 ± 0.13 0.04	0.72 ± 0.30 0.10
6 meses SE	0.55 ± 0.18 0.06	0.59 ± 0.24 0.08



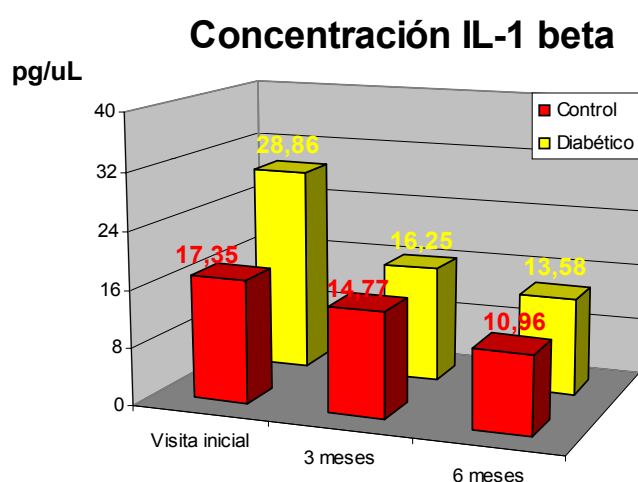


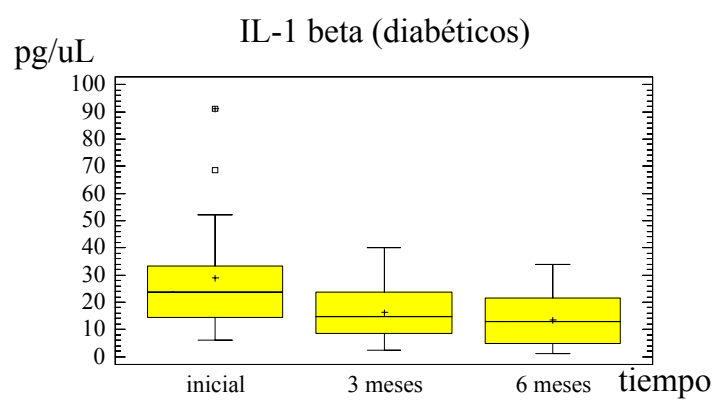
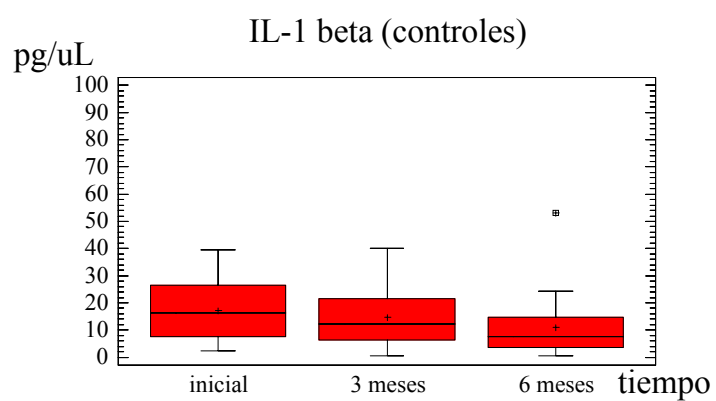
3.2.- CONCENTRACIÓN DE CITOQUINA IL-1 β EN FGC

- No existen diferencias ES entre ambos grupos ($p = 0.18$). Sí existen diferencias ES en el tiempo ($p < 0.0001$).
- En la visita inicial la concentración de IL-1 β media de las 3 localizaciones seleccionadas por cada paciente para la toma de muestras de FGC es de 28.9 pg/ μ L \pm 15.8 en el grupo diabético y de 17.3 pg/ μ L \pm 8.0 en el grupo control.
- A los 3 meses se observa que la concentración de IL-1 β se reduce a 16.2 pg/ μ L \pm 8.2 en el grupo diabético y a 14.8 pg/ μ L \pm 7.1 en el grupo control. Estas diferencias son ES ($p = 0.0003$).
- A los 6 meses se observa que la concentración de IL-1 β sigue reduciéndose, concretamente a 13.6 pg/ μ L \pm 8.6 en el grupo diabético y a 11.0 pg/ μ L \pm 7.3 en el grupo control, siendo esta diferencia ES respecto a la visita inicial ($p = 0.0005$) pero no respecto a los 3 meses ($p = 0.11$). (ver Tabla 17 y Fig.)

Tabla 17. Evolución de la CONCENTRACIÓN DE IL-1 β tras el tratamiento periodontal (promedio \pm SD)

IL-1 β (pg/ μ L)	CONTROLES	DIABÉTICOS
Visita inicial SE	17.35 \pm 8.04 2.54	28.86 \pm 15.84 5.60
3 meses SE	14.77 \pm 7.09 2.24	16.25 \pm 8.23 2.91
6 meses SE	10.96 \pm 7.33 2.32	13.58 \pm 8.62 3.05





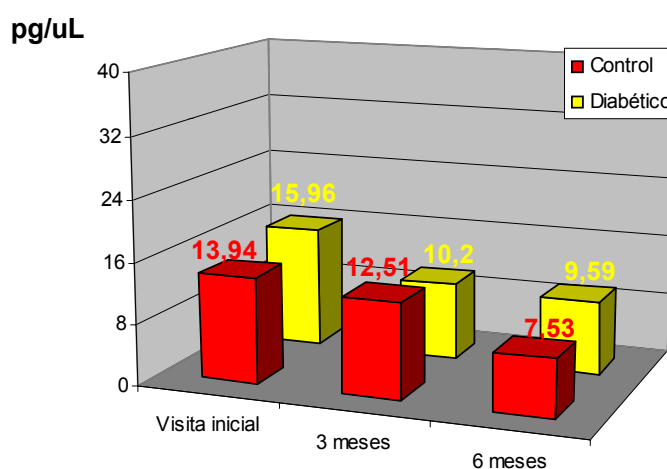
3.3.- CONCENTRACIÓN DE CITOQUINA TNF- α EN FGC

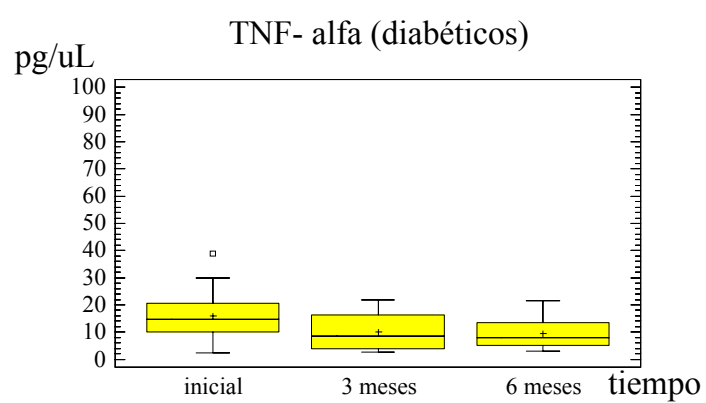
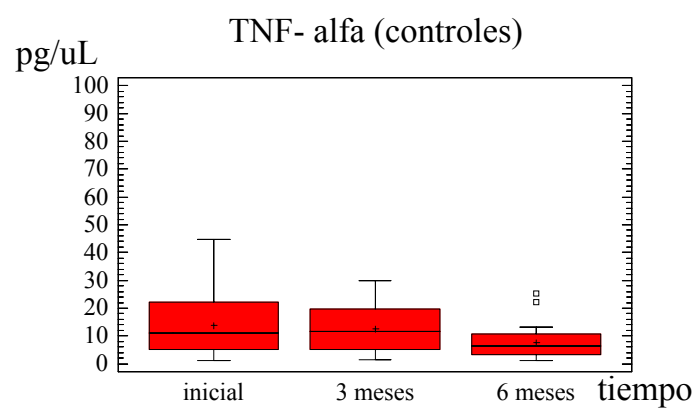
- No existen diferencias ES entre ambos grupos ($p = 0.81$). Sí existen diferencias ES en el tiempo ($p < 0.0001$).
- En la visita inicial la concentración de TNF- α media de las 3 localizaciones seleccionadas por cada paciente para la toma de muestras de FGC es de $16.0 \text{ pg}/\mu\text{L} \pm 4.2$ en el grupo diabético y de $13.9 \text{ pg}/\mu\text{L} \pm 9.2$ en el grupo control.
- A los 3 meses se observa que la concentración de TNF- α se reduce a $10.2 \text{ pg}/\mu\text{L} \pm 5.8$ en el grupo diabético y a $12.5 \text{ pg}/\mu\text{L} \pm 6.8$ en el grupo control. Estas diferencias son ES ($p = 0.004$).
- A los 6 meses se observa que la concentración de TNF- α sigue reduciéndose, concretamente a $9.6 \text{ pg}/\mu\text{L} \pm 4.7$ en el grupo diabético y a $7.5 \text{ pg}/\mu\text{L} \pm 3.4$ en el grupo control, siendo esta diferencia ES respecto a la visita inicial ($p = 0.0007$) pero no respecto a los 3 meses ($p = 0.02$). (ver Tabla 18 y Fig.)

Tabla 18. Evolución de la CONCENTRACIÓN DE TNF- α tras el tratamiento periodontal (promedio \pm SD)

TNF- α (pg/ μ L)	CONTROLES	DIABÉTICOS
Visita inicial SE	13.94 \pm 9.19 2.91	15.96 \pm 4.20 1.49
3 meses SE	12.51 \pm 6.76 2.14	10.20 \pm 5.80 2.05
6 meses SE	7.53 \pm 3.44 1.09	9.59 \pm 4.68 1.65

Concentración TNF- alfa





4.- RESPUESTA METABÓLICA

4.1.- GLUCEMIA EN AYUNAS

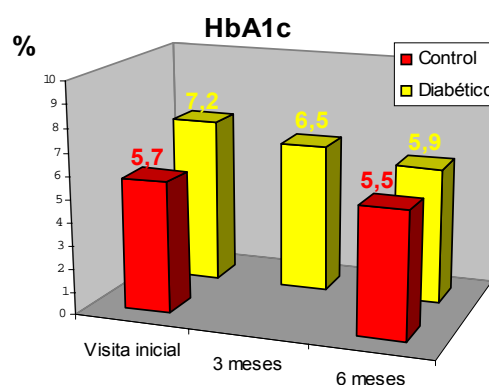
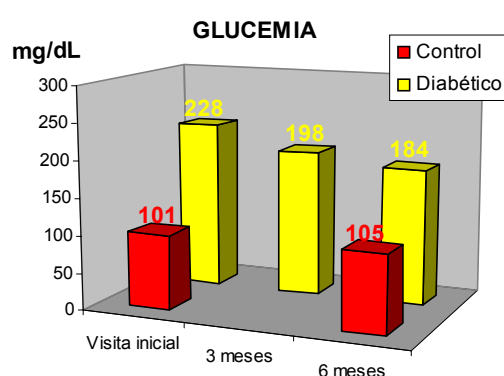
- El grupo control presenta un valor medio de glucosa en ayunas de 101 mg/dL en la visita inicial y de 105 mg/dL a los 6 meses (el rango de normalidad oscila entre 75-110 mg/dL), mientras que el grupo experimental presenta un valor medio de 228 mg/dL \pm 86.1 en la visita inicial y posteriormente los valores se reducen a 198 mg/dL \pm 49.8 y 184 mg/dL \pm 58.1 a los 3 y 6 meses respectivamente, no siendo ninguna de estas diferencias ES ($p = 0.09$).

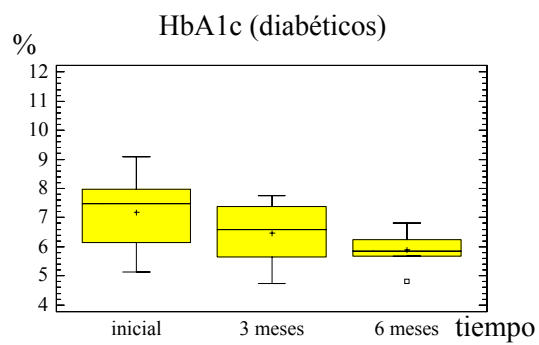
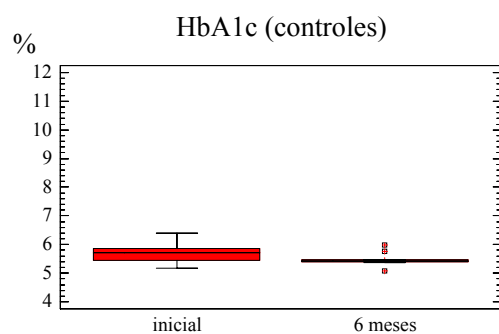
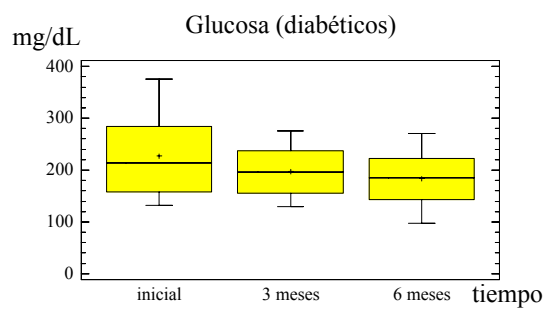
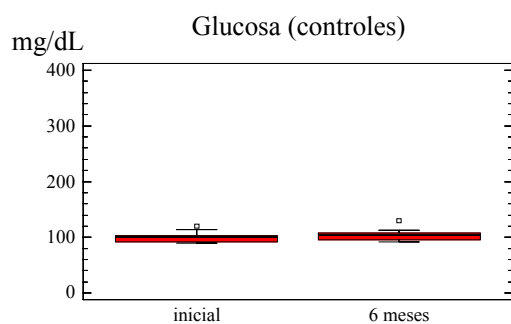
4.2.- HbA_{1C}

- El grupo control presenta un valor medio de HbA_{1C} de 5.7% en la visita inicial y de 5.5% a los 6 meses (el rango de normalidad oscila entre el 4.8-6%), mientras que el grupo experimental presenta un valor medio de HbA_{1C} de 7.2% \pm 1.3 en la visita inicial y posteriormente los valores se reducen a 6.5% \pm 1.1 y 5.9% \pm 0.6 a los 3 y 6 meses respectivamente. La diferencia es ES entre la visita inicial y los 6 meses ($p < 0.05$). (ver Tabla 19 y Fig.)

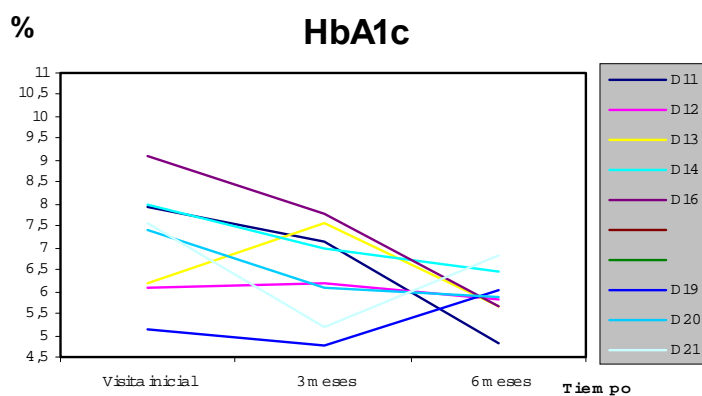
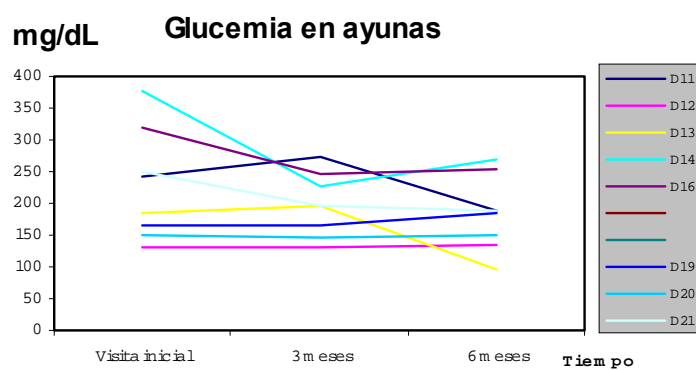
Tabla 19. Evolución de la GLUCEMIA y HbA_{1C} tras el tratamiento periodontal en el GRUPO DE DIABÉTICOS (promedio \pm SD)

DIABÉTICOS	Glucosa (mg/dL)	HbA_{1C} (%)
Visita inicial SE	228 \pm 86.11 30.40	7.18 \pm 1.28 0.45
3 meses SE	198 \pm 49.85 17.62	6.46 \pm 1.10 0.39
6 meses SE	184 \pm 58.15 20.56	5.90 \pm 0.60 0.21





EVOLUCIÓN GRUPO DE PACIENTES DIABÉTICOS:



V. DISCUSIÓN

El progreso en el conocimiento de la patogénesis de la enfermedad periodontal ha resaltado el papel que determinadas patologías o condiciones sistémicas pueden representar en la aparición y progresión de la misma.

Se ha reconocido que ciertas enfermedades sistémicas como la osteoporosis, la DM y determinados trastornos inmunológicos (neutropenia y otras discrasias sanguíneas, diversas situaciones de inmunosupresión como la asociada al estrés, al tabaco y al VIH o en los pacientes transplantados a los que se administran fármacos como la ciclosporina) aumentan el riesgo de periodontitis.

Sin embargo, se ha prestado menos atención a estudiar el papel que las enfermedades orales crónicas podrían jugar sobre la salud sistémica. Tradicionalmente la periodontitis ha sido considerada como una infección oral localizada con efectos adversos que se limitan al periodonto. La periodontitis se caracteriza por una pérdida de los tejidos que dan soporte a los dientes, llegando incluso a provocar su pérdida.

Esta destrucción tisular es mediada principalmente por una respuesta inmuno-inflamatoria del hospedador (existe un exceso de secreción local de mediadores de la inflamación con carácter catabólico) desencadenada por la colonización de la superficie dental por patógenos periodontales. En este caso, la inflamación, en lugar de proteger al hospedador, ocasiona un daño tisular colateral que conlleva pérdida de inserción conectiva y reabsorción del hueso alveolar.

En la última década, se han publicado numerosos estudios con bases científicas adecuadas que evalúan la asociación entre periodontitis y diversas patologías sistémicas o situaciones (mortalidad total, osteoporosis, DM, infecciones pulmonares y en otros lugares del cuerpo, arteriosclerosis, enfermedades cardiovasculares, nacimiento de prematuros de bajo peso, Síndrome de Sjögren, etc.).

Estas publicaciones apoyan una nueva disciplina, la Medicina Periodontal, al considerar a la infección periodontal como una infección crónica que desencadena, no sólo una respuesta inmuno-inflamatoria a nivel local sino también a nivel sistémico, así como constituye una fuente de bacteriemia, dada la gran superficie de epitelio que puede estar ulcerado en las bolsas periodontales.

Actualmente en la literatura periodontal existe gran cantidad de evidencia científica que señala que la periodontitis, especialmente la forma clínica severa, puede aumentar el riesgo de presentar ciertas patologías sistémicas (infecciones pulmonares, enfermedad cardiovascular, arteriosclerosis, partos prematuros, etc.) o influir en su patogénesis (como es el caso de la DM) [*García, Henshaw, Krall 2001*] [*Sanz, Herrera 2001*].

Estas hipótesis representan un nuevo y apasionante campo de investigación y podrían tener implicaciones clínicas de gran alcance. La posibilidad de que la morbilidad y mortalidad asociadas a determinadas patologías sistémicas podrían reducirse al mejorar el estado periodontal justifica el que esta relación deba ser analizada con más atención.

Respecto a la DM, su relación biológica con la enfermedad periodontal está muy bien documentada [*Mattson, Cerutis 2001*]. En el modelo diabetes-periodontitis, la asociación entre ambas patologías es bidireccional, puesto que, por un lado, se ha asociado la DM como factor de riesgo en el desarrollo y progresión de la periodontitis, y por otro, se ha asociado la infección periodontal con un peor control glucémico del paciente diabético.

La DM se caracteriza por ser un trastorno metabólico que conlleva la aparición de un estado hiperglucémico crónico (debido a defectos en la secreción de insulina y/o en la acción de dicha hormona) aunque también se da una alteración en el metabolismo de las proteínas y de los lípidos. Los individuos especialmente susceptibles o aquéllos que presentan mal control glucémico experimentan, a lo largo de la historia natural de esta enfermedad endocrina, un amplio rango de complicaciones sistémicas. Esto supone una carga socioeconómica no sólo a nivel individual (en términos de morbilidad y mortalidad prematura) sino también de comunidad (en términos de costes directos por cuidados médicos e indirectos por pérdida de productividad).

Tanto la DM como la periodontitis son enfermedades multifactoriales, crónicas y muy comunes entre la población. Ambas enfermedades tienen una prevalencia/incidencia relativamente elevada en la población general y presentan mecanismos patogénicos comunes (ambas son desórdenes poligénicos con cierto grado de disfunción inmunoreguladora).

Durante mucho tiempo los clínicos habían asumido que la DM y la enfermedad periodontal se relacionaban biológicamente. De hecho diversos artículos publicados en los años 40 y 60 (básicamente opiniones y juicios clínicos basados en la experiencia profesional de sus autores), ya reflejaban como impresión clínica, que la enfermedad periodontal podía ser más severa en el paciente diabético y que la presencia de enfermedad periodontal podía influir negativamente sobre la DM.

Después de más de tres décadas de investigación exhaustiva, con cerca de 90 estudios epidemiológicos publicados, y pese a que algunos estudios muestran resultados contradictorios, a mitad de los años 90 existía ya una evidencia científica aplastante que apoyaba la asociación entre DM y periodontitis, de forma que en 1993 fue reconocida y designada por Harald Løe como la sexta complicación asociada a DM.

Primeramente la evidencia justificó la proposición de la DM como un factor de riesgo para sufrir periodontitis. En la actualidad se acepta que los individuos con DM presentan una mayor prevalencia/incidencia de enfermedad periodontal en comparación con individuos no diabéticos.

Los estudios señalan además que la enfermedad periodontal, de estar presente, es más severa o progresa más rápidamente en los individuos diabéticos que en los no diabéticos. También existen estudios que demuestran que las siguientes variables se asocian de forma negativa con salud periodontal: un control metabólico malo de la DM [Ainamo, Ainamo, Uitto 1990] [Seppälä, Seppälä, Ainamo 1993] [Tervonen, Oliver 1993] [Seppälä, Ainamo 1994] [Karjailainen, Knuuttila 1996], su duración [Hugoson y cols. 1989] y la presencia de complicaciones asociadas a la misma [Karjailainen, Knuuttila, von Dickhoff 1994] [Thorstensson, Kuylenskierna, Hugoson 1996].

A pesar de que presentan diferente patogénesis, estos hallazgos son válidos tanto para la DM Tipo 1 como para la Tipo 2, aunque la mayoría de los estudios epidemiológicos revisados tienen un diseño experimental transversal y abordan la relación entre DM Tipo 1 y periodontitis.

Pese a que la prevalencia de DM Tipo 2 es mucho mayor, su relación con la periodontitis se ha estudiado menos. Sin embargo, la investigación señala claramente

que la DM Tipo 2 es un factor de riesgo de periodontitis. Múltiples estudios epidemiológicos transversales y longitudinales muestran asociación entre DM Tipo 2 y pérdida clínica de inserción y/o pérdida ósea alveolar [Shlossman y cols. 1990] [Nelson y cols. 1990] [Emrich, Shlossman, Genco 1991] [Morton y cols. 1995] [Novaes, Gutierrez, Novaes 1996] [Taylor y cols. 1998a,b] [Sandberg y cols. 2000]. Se ha demostrado que los pacientes diabéticos Tipo 2 presentan de dos a tres veces más riesgo de desarrollar periodontitis que los individuos no diabéticos [Emrich, Shlossman, Genco 1991] [Grossi y cols. 1994] [Papapanou 1996].

Posteriormente, la posibilidad de que la infección periodontal pudiera exacerbar la DM comenzó a recibir mayor atención, planteándose esta relación en sentido inverso, es decir, la periodontitis como factor de riesgo en la descompensación del paciente con DM.

La investigación más reciente muestra que no sólo la DM afecta al periodonto sino que la infección periodontal puede alterar su grado de control glucémico de modo que el tratamiento periodontal podría mejorar el estado metabólico de un paciente diabético.

En este sentido todavía son escasos los estudios clínicos que examinan el efecto de la periodontitis sobre la desestabilización de la glucemia y la mejoría del control metabólico de la DM después del tratamiento periodontal.

La asociación entre DM y periodontitis podría ser el resultado de diversos mecanismos biológicos. Posiblemente los mecanismos implicados no sean independientes unos de otros y actúen al tiempo. Estos mecanismos son similares a los responsables del desarrollo de las complicaciones clásicas asociadas a DM [Baynes 1991] [Brownlee 1992] [Brownlee 1994].

Los distintos estudios experimentales que abordan los mecanismos subyacentes que aumentan la periodontitis en individuos diabéticos y el cómo la periodontitis contribuye a empeorar el control metabólico de estos individuos, parecen estar relacionados al menos por un aspecto común: una fuerte respuesta inflamatoria caracterizada por una gran secreción de mediadores de la inflamación [Lalla y cols. 2001] [Iacopino 2001] [Donahue, Tiejian 2001] [Grossi 2001] [Nishimura y cols. 2003].

Estos mediadores, principalmente citoquinas proinflamatorias como la IL-1 β y el TNF- α , pueden ejercer sus efectos tanto a nivel local (destrucción periodontal) como a nivel sistémico (desestabilización del control glucémico).

Recientemente se ha documentado que la periodontitis se comporta como un factor de riesgo para la DM, siendo diversas las observaciones que apoyan esta hipótesis:

1.- Las infecciones agudas y las enfermedades inflamatorias agravan el estado de RI complicando, por tanto, el control metabólico de los pacientes con DM.

Se sabe que las infecciones agudas se acompañan de resistencia tisular a la acción de la hormona insulina. Su presencia conlleva un aumento de los niveles de glucosa en sangre alterándose el estado metabólico del hospedador (incluso en pacientes no diabéticos).

Del mismo modo, cabe la posibilidad de que una infección crónica, como la periodontitis, pueda provocar un agravamiento del estado de RI característico de los pacientes diabéticos Tipo 2, y por tanto, empeore su control metabólico.

El área de superficie total de periodonto expuesta a la presencia de microorganismos subgingivales y de sus productos en un paciente afectado de periodontitis generalizada moderada-severa es, como mínimo, igual al tamaño de la palma de la mano de un individuo adulto [Page 1998].

Admitido esto, no es tan extraño suponer que la presencia de una infección crónica de bacterias anaerobias Gram-negativas a nivel subgingival pueda desencadenar efectos generalizados a nivel sistémico.

La lesión característica de la periodontitis es la bolsa periodontal. En esta lesión el epitelio está ulcerado. Esta falta de integridad epitelial conlleva que las bacterias o sus productos puedan penetrar en los tejidos y alcanzar la circulación a través del epitelio ulcerado de la bolsa periodontal.

2.- La presencia prolongada de una periodontitis severa no tratada aumenta la concentración de Hb glicosilada en plasma.

Estudios longitudinales observacionales proporcionan evidencia epidemiológica sobre la asociación entre presencia de periodontitis severa y deterioro del control metabólico en diabéticos Tipo 2. Destacan dos estudios:

Taylor y cols. 1996 realizan un estudio epidemiológico longitudinal prospectivo con una duración de 2-4 años para valorar el estado periodontal y el control metabólico de 49 indios Pima con DM Tipo 2 que presentan periodontitis severa. Tratan de probar la hipótesis de que la periodontitis severa en individuos diabéticos Tipo 2 aumenta el riesgo de presentar mal control glucémico durante el seguimiento. Sus resultados muestran que los individuos que presentan en la visita inicial una periodontitis severa (definida como pérdida de inserción clínica severa o pérdida ósea radiográfica severa) presentan 6 veces más riesgo de tener mal control glucémico ($HbA_{1C} \geq 9\%$) a los 2 años de seguimiento que los que no presentan periodontitis severa.

Collin y cols. 1998 en un estudio retrospectivo demuestran como los valores de HbA_{1C} se incrementan un 0.5% en 25 sujetos diabéticos Tipo 2 con periodontitis severa tras un periodo de seguimiento de 2-3 años, independientemente del efecto del tratamiento farmacológico prescrito por el endocrinólogo.

3.- Los diabéticos con enfermedad periodontal severa presentan mayor número de complicaciones asociadas a DM que los diabéticos sin enfermedad periodontal o con enfermedad periodontal leve.

Existen diversos estudios epidemiológicos que proporcionan evidencia sobre la asociación entre periodontitis severa y las complicaciones clásicas asociadas a DM. Así, *Thorstensson y cols. 1996* en un estudio longitudinal realizado con individuos diabéticos Tipo 1, al comparar pacientes con periodontitis severa y pacientes con gingivitis o periodontitis leve, observan una mayor tasa de complicaciones en los pacientes con periodontitis severa. Los resultados del estudio muestran como sólo 8 pacientes (20%) de los 39 sujetos con gingivitis o periodontitis leve presentan una o más complicaciones

durante un periodo de seguimiento de 1-11 años mientras que de los 39 sujetos con periodontitis severa 32 (82%) presentan al menos una complicación.

4.- El tratamiento periodontal en diabéticos consigue, no sólo reducir los signos y síntomas locales de la periodontitis, sino también mejorar su control metabólico.

Cuando la AAP publicó un artículo sobre DM y enfermedad periodontal en 1996 sólo se citó una referencia bibliográfica en relación a los efectos del tratamiento periodontal en diabéticos [*American Academy of Periodontology 1996a*]. Esto también es cierto con respecto a la revisión que el World Workshop on Periodontics publicó sobre tratamiento periodontal en diabéticos ese mismo año [*Mealey 1996*].

Desde entonces y hasta la fecha se han publicado varios estudios que aportan más evidencia sobre el efecto del tratamiento periodontal sobre el control de la DM [*Gustke 1999*] [*Taylor 1999*]. Sin embargo, todavía a principios del siglo XXI la evidencia científica es insuficiente y además no es concluyente al respecto.

Aunque algunos estudios demuestran que el tratamiento periodontal puede tener un efecto beneficioso sobre el control de la DM, no todos los autores señalan una mejoría del control glucémico tras realizar el tratamiento periodontal en pacientes diabéticos. Por tanto, actualmente aún no se tiene muy claro si el control metabólico puede ser o no mejorado al realizar el tratamiento periodontal.

De ahí, que planteáramos este estudio de intervención con la finalidad de mostrar si una mejoría de la condición periodontal podría conducir a una mejoría del control metabólico en pacientes diabéticos.

El estudio propuesto evalúa dos poblaciones de individuos afectados de periodontitis crónica generalizada moderada para tratar de dar respuesta a los siguientes dos interrogantes: ¿Es el tratamiento periodontal no quirúrgico convencional igual de eficaz en pacientes diabéticos Tipo 2 que en individuos sanos? ¿Este tratamiento periodontal tiene efecto sobre el control metabólico en el grupo de individuos diabéticos?

Seleccionamos diabéticos Tipo 2, puesto que la DM Tipo 2 y la periodontitis crónica son patologías que se presentan en adultos y son muy comunes en la población general. Además la DM Tipo 2 tiene una alta prevalencia y su incidencia está aumentando de forma espectacular en las últimas décadas.

Debido a que la población de estudio se selecciona de acuerdo a unos criterios de inclusión y exclusión muy estrictos, y a las limitaciones propias de un estudio de esta naturaleza, se evalúa un número relativamente pequeño de pacientes.

Dentro de estas condiciones, el **primer objetivo** de nuestro estudio es valorar la eficacia del tratamiento periodontal no quirúrgico a nivel local, es decir, evaluar la respuesta clínica de los tejidos periodontales para demostrar una mejoría en los signos asociados a la enfermedad periodontal.

En la literatura existen opiniones contradictorias respecto al momento más apropiado para evaluar la respuesta de cicatrización tras realizar un tratamiento periodontal no quirúrgico. Algunos autores opinan que el efecto de este tipo de tratamiento se puede evaluar 1 mes después de completarse la terapia [Morrison, Ramfjord, Hill 1980] [Preber, Bergström 1986] [Lowenguth, Greenstein 1995] mientras que otros demuestran que la cicatrización es un proceso gradual que requiere varios meses [Badersten, Nilveus, Egelberg 1981] [Badersten, Nilveus, Egelberg 1984a,b]. La Dra. Anita Badersten señala que en las bolsas periodontales con una PS ≤ 7 mm los mayores cambios suceden alrededor de los 4 meses mientras que las bolsas muy profundas requieren aproximadamente de 1 año.

En el presente estudio, la respuesta clínica al tratamiento periodontal es evaluada a los 3 y 6 meses puesto que la mayoría de localizaciones examinadas presentan una PS ≤ 6 mm. Consideramos, por tanto, que este tiempo podría ser suficiente para comparar la respuesta al tratamiento periodontal no quirúrgico entre ambos grupos de estudio, aunque es cierto que podría resultar demasiado corto para tomar decisiones sobre la necesidad de tratamiento quirúrgico adicional.

Debido a los problemas bien conocidos respecto al sondaje periodontal, las localizaciones son clasificadas en tres categorías según su PS: ≤ 3 mm, 4-6 mm y ≥ 7

mm [Philström 1992]. El % de localizaciones perteneciente a las distintas categorías da una información más detallada sobre los cambios clínicos tras realizar el tratamiento periodontal que el valor de la PS media de toda la boca.

Los resultados de nuestro estudio demuestran como el tratamiento periodontal no quirúrgico consigue mejorar la condición periodontal en ambos grupos de estudio señalando además que su evolución durante el periodo de monitorización es estable y muy similar.

Los hallazgos de este estudio no demuestran diferencias significativas en la respuesta de cicatrización a corto plazo entre diabéticos y no diabéticos tras realizar el tratamiento periodontal no quirúrgico.

En la visita inicial, ambos grupos presentan niveles de placa y sangrado al sondaje similares. No existen diferencias significativas entre pacientes diabéticos y controles en ninguna de las variables periodontales registradas, a excepción de la distribución de las bolsas periodontales, la PS media de toda la boca y la movilidad dentaria.

La primera exploración periodontal revela que el grupo de pacientes diabéticos presenta mayor % de bolsas ≥ 4 mm, mayor PS y mayor número de dientes con movilidad. En la visita inicial se observa, por tanto, que el deterioro periodontal es superior en el grupo diabético comparado con el grupo control.

Este hallazgo confirma las observaciones realizadas por la mayoría de estudios clínicos epidemiológicos publicados. Estos estudios demuestran no sólo que la incidencia y la prevalencia de periodontitis son significativamente mayores para individuos diabéticos al compararlos con pacientes no diabéticos, sino que también lo son la severidad y progresión de la destrucción periodontal. Los pacientes diabéticos presentan bolsas periodontales más profundas, mayor movilidad dentaria y mayor pérdida de inserción [Thorstensson, Hugoson 1993] [Seppälä, Seppälä, Ainamo 1993] [De Pomerai, Dargent-Pare, Robert 1992].

Una vez completado el tratamiento periodontal todos los parámetros clínicos periodontales mejoran de forma significativa en ambos grupos de estudio a los 3 y 6 meses respecto a la visita inicial. **(ver Tabla 15 pág. 142)**

A los 3 meses el índice de placa se reduce de un 85% a un 13% en los diabéticos y de un 84% a un 10% en los controles. Estas diferencias son ES en ambos grupos ($p < 0.0001$). De igual forma, se observa una reducción ES ($p < 0.0001$) en el índice de sangrado al sondaje para ambos grupos, pasando de un 91% a un 19% en los diabéticos y de un 84% a un 15% en los controles. Ambos índices se mantienen $< 15\%$ a los 6 meses en ambos grupos.

Se incrementa el % de localizaciones con $PS \leq 3$ mm en ambos grupos a los 3 meses, concretamente de un 31% a un 76% en los diabéticos y de un 46% a un 90% en los controles siendo estas diferencias ES ($p < 0.016$). El % de localizaciones con PS de 4-6 mm y $PS \geq 7$ mm también se reduce significativamente en ambos grupos. Transcurridos 6 meses se sigue observando mejoría en la distribución de las bolsas periodontales pero no es significativa respecto a los 3 meses.

Las siguientes tres variables clínicas (PS, recesión y NI) se analizan tanto de forma global (se tienen en cuenta todas las localizaciones de la boca) como de forma selectiva (sólo se evalúan las 3 localizaciones seleccionadas para la toma de muestras de FGC).

La PS se reduce 1 mm de media en cada paciente a los 3 meses. Concretamente la PS media se reduce de 4.1 mm a 3.1 mm en los diabéticos y de 3.8 mm a 2.8 mm en los controles ($p < 0.0001$). A los 6 meses se observa que la PS media de toda la boca sigue mejorando de forma significativa respecto a los 3 meses ($p < 0.016$).

La recesión gingival aumenta > 0.5 mm de media en cada paciente a los 3 y 6 meses respecto a la visita inicial ($p < 0.0001$). La recesión media de toda la boca aumenta de 1.6 mm a 2.2 mm en el grupo diabético y de 1.2 mm a 1.9 mm en el grupo control durante los 6 meses que dura el estudio. Estas diferencias son ES en ambos grupos ($p < 0.0001$).

A los 3 meses se observa una ganancia significativa de inserción en ambos grupos ($p < 0.0001$) que se mantiene estable a los 6 meses. En la visita inicial el nivel clínico de inserción medio de toda la boca es de 5.7 mm en el grupo diabético y de 4.9 mm en el grupo control y a los 3 meses es de 5.3 mm y 4.6 mm respectivamente.

En las localizaciones seleccionadas para la toma de muestras de FGC, se observa que en la visita inicial no existen diferencias significativas en relación a la PS, recesión gingival y NI. A los 3 meses se observa una reducción media de la PS de 1.83 mm en los diabéticos y de 1.97 mm en los controles (**ver Tabla 9 pág. 131**), un aumento de la recesión de 1.08 mm en los diabéticos y de 1.2 mm en los controles (**ver Tabla 11 pág. 135**), así como una ganancia media de inserción de 0.75 mm en los diabéticos y de 0.76 mm en los controles (**ver Tabla 13 pág. 139**). Las diferencias no son significativas entre grupos.

Por último, la movilidad dentaria también mejora significativamente en ambos grupos ($p < 0.016$) tras completarse el estudio. El número de dientes con movilidad se reduce de 9.5 a 7.9 en los diabéticos y de 4.6 a 2.7 en los controles.

Como conclusión, interpretamos estos resultados como una evidente y significativa mejoría de la condición clínica periodontal en ambos grupos.

La mejoría clínica de los pacientes con periodontitis después de realizado el tratamiento periodontal es un hecho ampliamente demostrado en la literatura periodontal. Estos resultados de cicatrización tan favorables en diabéticos están de acuerdo con los resultados mostrados en los estudios longitudinales realizados con pacientes periodontales sanos que ya demostraron la eficacia del tratamiento periodontal no quirúrgico [Badersten, Nilveus, Egelberg 1981] [Lindhe y cols. 1982] [Badersten, Nilveus, Egelberg 1984a,b] [Kaldahl y cols. 1996].

Sólo unos pocos estudios controlados han evaluado la respuesta de cicatrización en diabéticos que han recibido tratamiento periodontal. En nuestro estudio la buena respuesta de cicatrización de los diabéticos confirma los resultados presentados por varios autores, quienes ya demostraron previamente, que no existían diferencias entre

pacientes diabéticos y no diabéticos en relación a la cicatrización periodontal a corto plazo tras realizar tratamiento periodontal no quirúrgico:

- *Bay y cols. 1974* muestran una mejoría significativa del estado periodontal en pacientes diabéticos jóvenes a la semana de realizarles tratamiento periodontal no quirúrgico.
- *Tervonen y cols. 1991* comparan la respuesta clínica en 34 pacientes diabéticos (Tipo 1 y 2) y 45 sujetos no diabéticos que presentan una periodontitis leve-moderada a los 3-4 meses de completarse el tratamiento periodontal no quirúrgico. Señalan una respuesta periodontal favorable tanto en los pacientes periodontales diabéticos como en los no diabéticos. En el análisis estadístico de los datos en lugar de analizar todas las localizaciones seleccionan sólo las localizaciones interproximales para registrar el índice de sangrado al sondaje y la presencia de bolsas ≥ 4 mm. Esto puede aumentar las posibilidades de encontrar diferencias ES. Sus resultados muestran una reducción del índice de sangrado al sondaje de un 53% a un 25% en los diabéticos y de un 60% a 30% en los controles, y el % de bolsas con PS de 4-5 mm se reduce de un 9% a un 4% en los diabéticos y de un 6% a un 2% en los controles a los 3-4 meses de recibir tratamiento periodontal no quirúrgico. Estas diferencias no son ES entre grupos.
- *Christgau y cols. 1998* comparan la respuesta al tratamiento periodontal no quirúrgico en 20 pacientes diabéticos (Tipo 1 y 2) y 20 pacientes no diabéticos a los 4 meses de completarse dicho tratamiento. Las variables registradas en la visita inicial y a los 4 meses son: índice de placa interproximal, índice de sangrado papilar, índice de sangrado al sondaje, PS, NI y % de pacientes que presentan alguna de las 7 especies bacterianas evaluadas. El tratamiento periodontal consiste en realizar los RyA en 4 sesiones (1 sesión/cuadrante) seguido de irrigación subgingival con CHX al 0.2% y la aplicación de un gel con CHX al 1%. Este estudio demuestra de nuevo que la respuesta clínica al tratamiento periodontal no quirúrgico es similar entre pacientes diabéticos y pacientes no diabéticos. No observan diferencias ES entre ambos grupos ni antes ni después de completarse el tratamiento periodontal. Por ejemplo, el índice de sangrado al sondaje se reduce de un 70% a un 25% en los diabéticos y de un 75% a un 27% en los no diabéticos. El % medio de bolsas ≥ 6 mm se reduce de un 12% a un 3% en los diabéticos y de un 14% a un 4% en los no diabéticos.

La mayoría de los diabéticos muestran una respuesta clínica periodontal similar a los pacientes no diabéticos. Dado el pequeño tamaño muestral de la mayoría de estudios revisados, es posible que al tratarse de una muestra insuficiente de pacientes, el análisis estadístico no muestre diferencias ES y que éstas realmente puedan existir. Sin embargo, según la evidencia científica actual disponible no se puede sugerir que los pacientes diabéticos requieran un tratamiento periodontal más agresivo que el tratamiento periodontal estándar establecido para los no diabéticos.

La presencia de DM no parece tener un efecto importante sobre el éxito de la terapia periodontal. En nuestro estudio se observa una mejoría en la respuesta clínica, en ambos grupos de estudio a los 3 y 6 meses, definida como: reducción del % de localizaciones con placa y sangrado, reducción del % de bolsas periodontales ≥ 4 mm, reducción de la PS, ganancia de inserción clínica y reducción de la movilidad dentaria.

Las observaciones hechas en este estudio confirman, por otro lado, los trabajos clásicos de autores consagrados como Jan Lindhe, Sture Nyman, Bengt Rosling y Per Axelsson que establecen que conseguir un buen control de placa es determinante a la hora de mantener los resultados conseguidos con el tratamiento periodontal [Nyman, Rosling, Lindhe 1975] [Nyman, Lindhe 1979] [Axelsson, Lindhe 1981] [Lindhe y cols. 1984].

Posteriormente el **segundo objetivo** que nos marcamos es analizar la respuesta inmunológica del hospedador. Concretamente se valora la eficacia del tratamiento periodontal en relación al volumen total de FGC y a la concentración de dos citoquinas proinflamatorias (IL-1 β y TNF- α) mediante técnica ELISA.

Desde mitad del siglo XIX se conoce la presencia del FGC en el interior del surco gingival o bolsa periodontal. Los trabajos pioneros de Waerhaug y Brill y Krasse revelaron su existencia, composición y las posibles funciones del citado fluido como uno de los mecanismos defensivos de la boca [Carranza, Newman 1997].

En estado de salud periodontal el FGC representa un trasudado de fluido intersticial procedente del tejido gingival que aparece en el surco como resultado de un gradiente osmótico. Sin embargo, durante el transcurso de la enfermedad periodontal (gingivitis o

periodontitis) el FGC se transforma en un verdadero exudado inflamatorio como consecuencia del aumento de la permeabilidad de los capilares presentes en el tejido conectivo subyacente al epitelio de unión y al epitelio sulcular.

El FGC se transforma entonces en una mezcla compleja de diversas moléculas y componentes celulares derivados del propio hospedador o de las bacterias presentes (electrolitos, citoquinas, anticuerpos, enzimas, productos metabólicos de degradación tisular, endotoxinas, bacterias, leucocitos, células epiteliales descamadas, etc.). Estos componentes son marcadores del proceso inflamatorio y se han utilizado como marcadores diagnósticos de la enfermedad periodontal.

El procedimiento de recogida de muestras de FGC no es invasivo y es poco traumático. Existen varias técnicas para su recolección: mediante lavado, mediante micropipetas y mediante tiras de papel absorbente [Griffiths 2003].

Para nuestro estudio seleccionamos de forma aleatoria tres localizaciones ubicadas en distintos cuadrantes de la boca del paciente, eligiéndose preferiblemente aquéllas con mayor PS y que sangren al sondaje. Las muestras se recogen mediante tiras de papel absorbente Periopaper[®], una tira/localización y siguiendo el método intracrevicular superficial [Löe, Holm-Pedersen 1965b]. Escogimos esta técnica porque es relativamente sencilla y es recomendada por sus autores ya que reduce al mínimo la irritación de los tejidos, y por tanto, no activa por sí misma el exudado de FGC.

En el presente estudio se observa que en la visita inicial el análisis del FGC no revela ninguna diferencia significativa entre pacientes diabéticos y controles. No existen diferencias ES entre ambos grupos en relación al cálculo del volumen total de FGC ni a las concentraciones de las dos citoquinas que se analizan ($p \geq 0.05$).

Tanto los diabéticos como los controles responden al tratamiento con reducciones significativas de las tres variables bioquímicas evaluadas.

A los 3 meses el volumen total de FGC se reduce de 1.0 μL a 0.7 μL en los diabéticos y de 0.9 μL a 0.6 μL en los controles. Estas diferencias son ES en ambos grupos ($p <$

0.0001). A los 6 meses sigue reduciéndose significativamente respecto a los 3 meses ($p < 0.016$) en ambos grupos. **(ver Tabla 16 pág. 143)**

Se observa una reducción ES ($p < 0.016$) en la concentración de IL-1 β para ambos grupos a los 3 meses. Se reduce de 28.9 pg/ μ L a 16.2 pg/ μ L en el grupo diabético y de 17.3 pg/ μ L a 14.8 pg/ μ L en el grupo control. A los 6 meses sigue reduciéndose pero la diferencia no es significativa respecto a los 3 meses ($p > 0.016$). Desde el inicio hasta el final del estudio se observa una reducción media de los niveles de IL-1 β en FGC de 15.3 pg/ μ L en los diabéticos y de 6.4 pg/ μ L en los controles. **(ver Tabla 17 pág. 145)**

De igual forma, a los 3 meses se observa una reducción ES ($p < 0.016$) en la concentración de TNF- α para ambos grupos. Se reduce de 16 pg/ μ L a 10.2 pg/ μ L en el grupo diabético y de 13.9 pg/ μ L a 12.5 pg/ μ L en el grupo control. A los 6 meses sigue reduciéndose pero la diferencia no es significativa respecto a los 3 meses ($p > 0.016$). Desde el inicio hasta el final del estudio se observa una reducción media de los niveles de TNF- α en FGC de 6.4 pg/ μ L en los diabéticos y de 6.4 pg/ μ L en los controles. **(ver Tabla 18 pág. 147)**

Se sabe que el volumen de FGC que baña al surco gingival o a la bolsa periodontal es proporcional al grado de inflamación presente en el tejido y que disminuye después de realizado el tratamiento periodontal [Uitto 2003]. Champagne y cols. 2003 en un artículo de revisión excelente señalan como diversos mediadores de la inflamación incrementan sus niveles en el FGC de pacientes con periodontitis.

Diversos autores han demostrado como la IL-1 β y el TNF- α se encuentran en concentraciones elevadas en el FGC en aquellas localizaciones que presentan destrucción periodontal activa [Masada y cols. 1990] [Stashenko y cols. 1991] y que, por otro lado, su concentración se ve reducida tras aplicar tratamiento periodontal [Heasman, Collins, Offenbacher 1993] [Gamonal y cols. 2000]. Nuestros hallazgos confirman estas observaciones.

IL-1 β y TNF- α están asociadas con la respuesta inmune innata del hospedador preparándole para defenderse de la infección. Son las citoquinas proinflamatorias por

excelencia y son secretadas por gran variedad de poblaciones celulares (PMNs, monocitos, macrófagos, fibroblastos, células epiteliales, células endoteliales, osteoblastos). En la periodontitis, ambas citoquinas representan potentes mediadores biológicos involucrados en la destrucción tisular, ya que inducen la degradación del tejido conectivo y la reabsorción del hueso alveolar [Graves, Cochran 2003].

Analizada la respuesta inmunológica del hospedador, interpretamos los resultados obtenidos como indicativos de que el tratamiento periodontal no quirúrgico aplicado es eficaz en ambos grupos de estudio.

Con el tamaño muestral de nuestro estudio no hay evidencia estadística para decir que existen diferencias entre el grupo control y el grupo experimental en relación a la concentración de IL-1 β y TNF- α en FGC. Sin embargo, los resultados muestran que la concentración de ambas citoquinas en la visita inicial es superior en los pacientes diabéticos en comparación con los controles.

Concretamente, en la visita inicial el grupo diabético presenta casi el doble de concentración de IL-1 β que el grupo control y ésta se reduce más de la mitad tras completarse el estudio. En la visita inicial el grupo diabético presenta 28.9 pg/ μ L mientras que el grupo control sólo 17.3 pg/ μ L. A los 6 meses de completarse el tratamiento periodontal se observa una reducción media de los niveles de IL-1 β en FGC de 15.3 pg/ μ L en los diabéticos y de sólo 6.4 pg/ μ L en los controles.

Si nuestro tamaño muestral no fuera tan reducido es probable que señaláramos como significativas estas diferencias, al menos para la IL-1 β , coincidiendo así con los resultados señalados por Salvi y cols. 1997b. Estos autores en su estudio experimental muestran como los pacientes diabéticos afectados de periodontitis presentan niveles de IL-1 β en FGC significativamente superiores en comparación con individuos no diabéticos.

Estos autores sugieren que los pacientes diabéticos exhiben una respuesta inflamatoria más exagerada frente a la agresión bacteriana comparada con la de sujetos sistémicamente sanos. Proponen que los monocitos de los pacientes con DM presentan

un rasgo fenotípico hipersecretor ($M\phi^+$) liberando mayores cantidades de mediadores de la inflamación, como IL-1 β y TNF- α , de forma que este aumento en la liberación local de mediadores de la inflamación da como resultado una destrucción tisular más severa en diabéticos [Salvi, Beck, Offenbacher 1998].

El **tercer y último objetivo** es evaluar el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico sobre el control metabólico en pacientes con DM Tipo 2 valorando la respuesta metabólica mediante la determinación de la glucemia basal y el valor de HbA_{1C}.

En el presente estudio todas las analíticas de control se realizan y analizan por un mismo equipo, con el fin de evitar variaciones en los resultados debidas al procesado de las muestras por distintos laboratorios.

No se deben comparar los resultados obtenidos por distintos laboratorios porque existen distintos métodos para su determinación y cada ensayo ofrece su propio rango de normalidad con el que poder contrastar el valor del paciente.

La validez de la medición de la Hb glicosilada depende hasta cierto punto del método usado. Los distintos sistemas para determinar la Hb glicosilada están basados en las siguientes técnicas: método químico, cromatografía en columna, cromatografía de afinidad, cromatografía líquida de alta resolución, electroforesis, isoelectroenfoque y radioinmunoanálisis.

En la actualidad, aunque ninguno de los métodos disponibles para su cuantificación es el ideal, ni existe acuerdo general acerca de cuál es el método de referencia estándar, deben seguirse unos criterios en su determinación. Debe valorarse sólo la fracción estable (ya que no está influenciada por la glucemia del momento) y la fracción HbA_{1C} (ya que es la única de interés puesto que lleva fijada glucosa, las otras dos fracciones menores, HbA_{1A} y HbA_{1B} llevan fijados otros azúcares).

El proceso de glicosilación de la Hb es el ejemplo mejor estudiado del proceso de glicosilación no enzimática de proteínas intracelulares. Este fenómeno de glicosilación

tiene lugar, con carácter no enzimático, en todos los individuos. La reacción entre la glucosa y los grupos amino presentes en los residuos de lisina de esta proteína ocurre en dos etapas bien establecidas.

En una primera fase, la glucosa se fija a la cadena β de la molécula de Hb mediante un enlace inestable tipo aldimia, dando lugar a una base de Schiff. Esta unión es reversible, y vuelve a dar Hb y glucosa. Es interesante tener en cuenta que esta forma lábil o químicamente inestable varía su proporción según la cantidad de glucosa presente en el plasma por lo que es influenciado por el nivel de glucosa sanguínea existente en el momento de extracción de la muestra de sangre del paciente.

En una segunda fase, esta forma inestable sufre un reagrupamiento de Amadori y el enlace tipo aldimia se convierte en un enlace tipo cetoamina para dar lugar a una forma estable que se va acumulando en el interior del eritrocito. Esta forma estable no está influenciada por la glucosa del momento, sino que es fruto de la continua glicosilación de la HbA durante toda la vida del hematíe (mientras que la forma inestable se redisuelve).

En este estudio, la determinación del valor de la HbA_{1C} se realiza mediante el método de cromatografía líquida de alta resolución. Este método proporciona datos fiables y es además uno de los tres únicos métodos que valoran de forma aislada las tres fracciones de la Hb glicosilada (HbA_{1A}, HbA_{1B}, HbA_{1C}). Los otros dos métodos son el de cromatografía en columna y el isoelectroenfoque. Por tanto, es un método excelente para analizar el control glucémico de los pacientes.

Nuestros resultados señalan que el tratamiento periodontal no quirúrgico consigue reducir el valor medio de HbA_{1C} en el grupo diabético (**ver Tabla 19 pág. 149**). En la visita inicial este valor es del 7.2% y a los 3 y 6 meses del tratamiento se reduce al 6.5% y 5.9% respectivamente (para este laboratorio el rango de normalidad de la HbA_{1C} oscila entre el 4.8-6.0%). También se reducen los niveles de glucosa pero hay una mayor variabilidad en este parámetro.

Concretamente, a los 6 meses se observa una reducción media de 44 mg/dL en el valor de glucosa plasmática en ayunas y del 1.3% en el valor de HbA_{1C}. La diferencia sólo es significativa para la HbA_{1C} ($p < 0.05$).

Sabemos que la determinación del nivel de glucosa en plasma o en orina refleja variaciones agudas proporcionando un valor en un momento puntual, el momento de extracción de la muestra de sangre u orina del paciente. Este valor puede sufrir cambios en pocas horas dentro del mismo día de su determinación debido a gran cantidad de factores, como por ejemplo, modificaciones en la dieta, en la actividad física y/o en la medicación. De ahí, que este valor no sea un indicador adecuado del grado de control metabólico a largo plazo.

Por el contrario, la determinación de la HbA_{1C} constituye una técnica útil y fiable, proporcionando un índice apropiado para evaluar el control metabólico del paciente diabético a largo plazo. Su valor nos da una idea de cuál ha sido la concentración media de glucosa en plasma durante el tiempo de vida media de un hematíe (90-120 días), independientemente del valor de la glucosa en el momento de extracción de la muestra de sangre analizada [Rees 1994].

Recordemos que en nuestro estudio, ningún paciente control abandona el proyecto de investigación mientras que sí lo hacen dos pacientes diabéticos. Concretamente una mujer diabética no participa en la cita de mantenimiento correspondiente al tercer mes (a causa del fallecimiento de su marido), aunque cumple con la cita correspondiente a los 6 meses, y un varón diabético abandona el estudio por motivos personales tras completar todo el examen de re-evaluación correspondiente a los 3 meses.

Del total de 9 pacientes que completan las citas correspondientes a la primera re-evaluación, 7 pacientes reducen los niveles de HbA_{1C} a los 3 meses. A los 6 meses son 8 pacientes (del total de 9 pacientes que completan las citas correspondientes a la segunda re-evaluación) los que reducen el valor de este parámetro. Se observa además que los pacientes con peor control metabólico en la visita inicial son los que muestran mayor reducción tras completarse el tratamiento periodontal.

Nuestros datos señalan que del total de 8 pacientes que completan todas las citas planificadas durante este estudio, la mitad reducen el valor de esta variable analítica a los 3 meses, y a los 6 meses, mantienen la reducción e incluso siguen mejorando.

No se registran ni cambios en el estilo de vida (excepto para una mujer diabética por fallecimiento del cónyuge) ni en el tratamiento médico de la DM en ninguno de los pacientes que pudieran haber contribuido a la presentación de estos resultados.

Hasta la fecha son 15 los estudios de intervención que han evaluado el papel del tratamiento periodontal en la mejora del control metabólico de la DM y que han sido publicados con anterioridad en la literatura. Entre los estudios clínicos relevantes que se han publicado destacan 3 ensayos clínicos controlados randomizados realizados con pacientes diabéticos Tipo 2 [Grossi y cols. 1996, 1997] [Rodrigues y cols. 2003].

El principal hallazgo de nuestro estudio es que la mejora de la condición periodontal en pacientes diabéticos Tipo 2 se acompaña de una mejora de su control metabólico (reducción del valor de la HbA_{1C}).

Este hallazgo confirma los resultados de 8 estudios previos que también señalan que el tratamiento periodontal no quirúrgico mejora de forma significativa el control glucémico en pacientes con DM. A continuación se revisan y comentan:

- *Williams y Mahan 1960* evalúan la mejoría del control metabólico en 9 pacientes con DM (no especifican Tipo) a los 3-7 meses de recibir tratamiento periodontal (RyA, extracciones, gingivectomía y antibióticos). Utilizan como medidas de dicho control la necesidad de administración de insulina y los niveles de glucemia. Sus resultados muestran que 7 del total de 9 pacientes reducen marcadamente las necesidades de administrarse insulina y los niveles de glucosa en plasma.

En este estudio descriptivo no se realiza análisis estadístico de los datos y las medidas utilizadas para evaluar el control metabólico no son apropiadas. Hoy en día, sabemos que el mejor parámetro para conocer el grado de control glucémico a largo plazo es el valor de la HbA_{1C} [Piche, Swan, Hallmon 1989].

Además 6 de los 9 pacientes son diagnosticados de DM en los 7 meses previos al inicio del estudio. Se sabe, que la mayoría de pacientes con DM Tipo 1 al inicio, presentan una fase de remisión clínica transitoria que tiene una duración de varios meses. Durante esta fase, los pacientes requieren dosis bajas de insulina puesto que

se produce una recuperación parcial de la secreción endógena de insulina en el páncreas, y por lo tanto, mejora su control glucémico. Esta remisión temporal se conoce como periodo de “luna de miel” [Jara 2001]. Debemos tener en cuenta este fenómeno a la hora de valorar los resultados de este estudio.

Sin embargo, este artículo tiene gran valor histórico, puesto que ya sugería en los años 60 que controlar la infección periodontal podía mejorar el control de la DM.

- *Wolf 1977* posteriormente también señala que el individuo que mejora su estado oral tiene mayor probabilidad de mejorar el control de su DM. En este estudio, para evaluar el control metabólico, también se utiliza la glucemia basal y la necesidad de administración de insulina.
- *Miller y cols. 1992* determinan en 9 pacientes diabéticos Tipo 1 afectados de periodontitis moderada-severa, los valores de Hb y albúmina glicosilada en la visita inicial, y a las 4 y 8 semanas de completarse el tratamiento periodontal (IHO, RyA, 100 mg/día de doxiciclina por vía oral durante 15 días). 5 pacientes presentan una marcada reducción del índice de sangrado al sondaje, y en estos sujetos, el valor medio de HbA_{1C} se reduce del 8.7% al 7.8%, siendo esta diferencia ES (la reducción media es del 0.6%). También reducen los niveles de albúmina glicosilada pero hay una mayor variabilidad en este parámetro. Este estudio piloto también sugiere que si se controla la infección periodontal el control de la DM mejora.

Hubiera sido apropiado valorar otro grupo de pacientes diabéticos, tratados sólo con desbridamiento mecánico e IHO (sin antibiótico), para comparar los resultados obtenidos en ambos grupos.

- *Grossi y cols. 1996, 1997* realizan un ensayo clínico controlado randomizado con diabéticos Tipo 2 que presentan periodontitis severa, concretamente con indios Pima. El tratamiento periodontal que aplican consiste en RyA junto con irrigación subgingival (H₂O, CHX o povidona yodada) y placebo o doxiciclina (100 mg/día por vía oral durante 15 días). En el último ensayo, clasifican los pacientes en 5 grupos de tratamiento periodontal; 3 grupos reciben desbridamiento ultrasónico junto con la administración de doxiciclina sistémica e irrigación subgingival con

distintos agentes (agua, CHX o povidona yodada), mientras que los 2 grupos de estudio restantes, sólo reciben desbridamiento mecánico e irrigación (agua o CHX) y les dan un placebo en lugar del antimicrobiano sistémico. Los resultados muestran a los 3 meses una reducción ES en los niveles de Hb glicosilada (entre el 0.5% y el 1%) en los grupos de pacientes diabéticos tratados con doxiciclina mientras que en los diabéticos tratados con placebo la reducción no es significativa (0.3%).

Los resultados de este ensayo, al igual que los obtenidos en nuestro estudio, señalan que el tratamiento periodontal parece mejorar el control metabólico de diabéticos Tipo 2.

Sin embargo, no estamos de acuerdo con la siguiente observación. Los autores destacan en sus conclusiones que, sólo tras realizar un tratamiento periodontal donde se combine el desbridamiento mecánico con la administración sistémica de doxiciclina, se consigue un efecto significativo en relación al control glucémico de la DM.

La Dra. Sara Grossi, sin duda, una de las investigadoras más activas en el estudio de la asociación entre DM y periodontitis, en un artículo de revisión reciente sugiere que es la modalidad terapéutica aplicada la responsable de las diferencias en los resultados señalados por los distintos estudios clínicos [Grossi 2001].

Hasta la fecha no existen estudios que respalden que el uso de antibióticos en pacientes con DM pueda mejorar los resultados del tratamiento periodontal convencional a excepción de este ensayo clínico.

Grossi y cols. justifican el uso de la doxiciclina porque es un antimicrobiano de amplio espectro eficaz para la mayoría de patógenos periodontales (alcanza una concentración en FGC 7-10 veces superior a la concentración en plasma) y porque podría comportarse como un potente modulador de la respuesta inmune del hospedador e inclusive inhibir el proceso glicosilación no enzimática.

Sabemos que las tetraciclinas y sus derivados químicos tienen, independientemente de su efecto antimicrobiano, un efecto de modulación de la respuesta inmune del

hospedador al inhibir la degradación del colágeno mediada por las MMPs e incrementar la síntesis y secreción de dicha proteína [Golub y cols. 1995] [Ryan, Ramamurthy, Golub 1996]. Por otro lado, estudios experimentales en ratas a las que se induce DM, demuestran que la doxiciclina muestra capacidad para reducir los niveles de AGEs, sugiriendo que las tetraciclinas podrían actuar también mediante inhibición del proceso de glicosilación no enzimática [Rifkin, Vernillo, Golub 1993] [Ryan, Ramamurthy, Golub 1995] [Ryan, Golub 2000].

Actualmente se desconoce si la mejoría significativa del control metabólico observada en los pacientes del estudio de Grossi y cols. se debe a una eliminación más completa de la infección periodontal al combinar el efecto antimicrobiano con el desbridamiento mecánico (consiguen reducir los niveles de *P.g* por debajo de niveles detectables) o si es debida a que esta tetraciclina disminuye la formación de AGEs. Puede que incluso sean otros mecanismos no identificados los responsables de esta mejoría.

Es posible que las diferencias señaladas en los resultados tras el uso de la doxiciclina puedan ser debidas a una inhibición transitoria del proceso de glicosilación no enzimática más que a su eficacia antimicrobiana. Hubiera sido interesante que en este ensayo se hubiera evaluado el efecto del antibiótico en ausencia de RyA. Estos autores podrían haber seleccionado un grupo de estudio al que sólo se hubiera administrado doxiciclina para valorar cuál hubiera sido entonces la respuesta metabólica (¿se hubiera reducido el valor de HbA_{1C}?), a pesar de saber, que el componente fundamental para que el tratamiento periodontal sea eficaz, es el desbridamiento mecánico por alterar la estructura física del biofilm.

A los 6 meses todos los grupos presentan unos valores similares a los de la visita inicial, es decir, los niveles de Hb se incrementan gradualmente, sin embargo, no proporcionan a los pacientes ningún tratamiento periodontal adicional. Los pacientes de este ensayo clínico no están incluidos en un programa de mantenimiento periodontal.

La literatura establece que en la mayoría de los pacientes afectados de periodontitis no es necesario prescribir un antimicrobiano de forma coadyuvante al tratamiento

periodontal convencional [American Academy of Periodontology 1996b] [Herrera y cols. 2002]. De hecho, los antimicrobianos sistémicos se reservan para determinados casos como las periodontitis agresivas o las periodontitis que no responden bien al tratamiento inicial, ya que el uso de antimicrobianos no está exento de efectos adversos, fundamentalmente el desarrollo de resistencias.

- Stewart y cols. 2001 en un estudio retrospectivo observan una marcada mejoría del control glucémico en diabéticos Tipo 2 a los 10 meses después de recibir tratamiento periodontal no quirúrgico. En la visita inicial el grupo control (no recibe tratamiento periodontal) presenta un valor medio de HbA_{1C} del 8.5% y el grupo experimental del 9.5%. Las diferencias no son ES entre grupos. Al final del estudio, el valor de HbA_{1C} se reduce de forma ES en ambos grupos, 7.7% y 7.6% respectivamente. La reducción es ES superior para el grupo experimental. El grupo control muestra un cambio del 0.8% mientras que para el grupo experimental es del 1.9%.

Curiosamente los pacientes del grupo control también mejoran su estado metabólico a pesar de no haber sido tratados periodontalmente por este grupo de investigación. Una posible explicación es que pudieran haber recibido un mejor manejo de su DM (modificaciones en el tratamiento médico) e incluso haber recibido tratamiento dental fuera, durante el periodo en el cual se realiza este estudio.

- Iwamoto y cols. 2001 en un ensayo clínico realizado con 13 pacientes japoneses con DM Tipo 2 muestran al mes una reducción significativa del valor de HbA_{1C} en plasma siendo la reducción media de un 0.8%. Los resultados indican que el tratamiento periodontal (RyA y aplicación local de minociclina en las bolsas periodontales) consigue mejorar el control metabólico en pacientes con DM Tipo 2. Los autores sugieren que esta mejoría podría ser debida a la reducción significativa de los niveles de TNF- α observada en plasma (la reducción media es de 0.49 pg/mL).

Aunque la DM Tipo 2 es un síndrome con etiología multifactorial, el estado de RI es el principal factor etiológico de este trastorno metabólico. Se ha demostrado que las infecciones agudas inducen un estado de RI, del mismo modo, es posible que las

infecciones crónicas puedan contribuir a este estado de RI [Sammalkorpi 1989] [Yki-Jarvinen y cols. 1989].

Se ha demostrado que el TNF- α participa en la RI. Sabemos que cuando la hormona insulina se une al receptor específico de la célula diana, el residuo tirosina del sustrato IRS-1 sufre autofosforilación poniéndose en marcha una serie de mecanismos de señalización en el interior de la célula para que las moléculas transportadoras de glucosa puedan captar la glucosa. La presencia de TNF- α inhibe dicha fosforilación. De ahí, que determinados autores establezcan como hipótesis que la mejoría del control glucémico podría ocurrir porque al controlar la infección periodontal mejora el estado de RI [Grossi, Genco 1998] [Nishimura, Murayama 2001].

Para confirmar realmente que la reducción significativa de los niveles de TNF- α en plasma es mediada gracias al tratamiento periodontal, deberían haber evaluado un grupo control (individuos diabéticos Tipo 2 con periodontitis que no reciben tratamiento periodontal), pero esto no es aceptable desde un punto de vista ético.

- *Rodrigues y cols. 2003* en un ensayo clínico controlado randomizado comparan a los 3 meses la respuesta al tratamiento periodontal en 30 diabéticos Tipo 2 afectados de periodontitis crónica que son clasificados en dos grupos. El Grupo 1 recibe desbridamiento mecánico y 875 mg de amoxicilina/ácido clavulánico 2 veces/día por vía oral durante 2 semanas, mientras que el Grupo 2, sólo recibe el desbridamiento mecánico. Los resultados muestran como ambos grupos de estudio presentan una marcada mejoría en todos los parámetros periodontales. El valor de HbA_{1C} también se reduce, sin embargo, este cambio sólo es significativo ($p < 0.05$) para el grupo que recibe el tratamiento periodontal no quirúrgico convencional (sin antibiótico).

Los resultados de Débora Rodrigues señalan una respuesta menos favorable en el grupo de estudio que recibe el tratamiento coadyuvante con antibiótico sistémico comparado con el grupo de estudio tratado exclusivamente mediante desbridamiento mecánico. Los autores sugieren en su discusión que esta diferencia podría ser debida a otros factores no tenidos en cuenta durante el estudio (predisposición genética,

motivación del paciente, presencia de complicaciones asociadas a DM, etc.) que pudieran hacer que el Grupo 1 sea un grupo de pacientes diabéticos con mayor compromiso sistémico o bien a diferencias en el perfil microbiológico (presencia de microorganismos no sensibles a la amoxicilina).

Este hallazgo apoya la hipótesis de que la mejoría del control metabólico observada en los pacientes tratados con doxiciclina en el estudio de *Grossi y cols. 1996, 1997* pueda deberse, a una inhibición transitoria del proceso de glicosilación no enzimática, más que a una eliminación más completa de la infección periodontal al combinar el efecto antimicrobiano con el desbridamiento mecánico.

Nuestros resultados difieren de los hallazgos señalados por otros autores que no muestran mejoría del control metabólico tras realizar el tratamiento periodontal [*Seppälä y cols. 1993, 1994*] [*Aldridge y cols. 1995*] [*Westfelt y cols. 1996*] [*Smith y cols. 1996*] [*Christgau y cols. 1998*] [*Hagiwara y cols. 2002*].

El porqué de que estos autores no muestren mejoría del control metabólico tras realizar el tratamiento periodontal quizás pudiera deberse al grado de control metabólico del que parten en la visita inicial (niveles bajos de HbA_{1C} se consideran indicativos de un buen control metabólico de la DM) y/o porque el tiempo transcurrido para evaluar las diferencias sea insuficiente (el valor de HbA_{1C} debe determinarse entre los 90-120 días).

Tras examinar todos los estudios publicados, observamos gran dificultad para dar una respuesta concreta respecto a si el tratamiento periodontal puede o no mejorar el control glucémico de la DM. Esto es debido en parte a la falta de estandarización ya que existe una gran variabilidad en la metodología aplicada en los distintos estudios. No se pueden sacar conclusiones firmes porque los estudios difieren respecto a:

1.- Los criterios diagnósticos utilizados para definir DM y los parámetros para evaluar el control glucémico: unos utilizan los criterios diagnósticos de la National Diabetes Data Group de Estados Unidos de 1979 mientras que otros utilizan los de la OMS o simplemente no los indican. Unos estudios determinan la necesidad de administración de insulina mientras que otros los valores de glucosa plasmática en ayunas, de albúmina glicosilada y/o el valor de HbA_{1C}.

2.- Distintos factores relacionados con la DM (Tipo, estado de control glucémico, periodo de seguimiento y duración): unos estudios seleccionan diabéticos Tipo 1, otros diabéticos Tipo 2, otros diabéticos Tipo 1 y 2 y otros ni siquiera especifican el Tipo. Unos estudios incluyen diabéticos bien controlados, otros incluyen diabéticos mal controlados, otros incluyen diabéticos bien y mal controlados, otros los clasifican en bien, moderadamente o mal controlados o ni siquiera los clasifican respecto al control metabólico inicial. Unos estudios evalúan la respuesta al tratamiento a los 2 meses, otros de 3 a 12 meses y otros > 1 año de seguimiento. Un estudio evalúa diabéticos con < 1 año de duración de la DM, en otros es > 1 año y en otros casos este dato se desconoce.

3.- La clasificación del estado periodontal y las variables clínicas utilizadas para valorar dicho estado periodontal.

4.- El diseño experimental: series de casos, estudios de casos y controles, ensayos clínicos (controlados o no, randomizados o no).

5.- El tratamiento periodontal aplicado: RyA con/sin antibiótico, número de sesiones de desbridamiento mecánico, frecuencia de las citas de mantenimiento, etc.

Hoy en día no existe suficiente evidencia científica disponible que apoye las teorías actuales de que la condición periodontal puede afectar de forma adversa a la salud sistémica, siendo necesarios más estudios de intervención bien controlados para evaluar el papel de la periodontitis como factor de riesgo para la salud general.

Si se confirma que la infección periodontal realmente representa un serio riesgo para la salud de individuos con compromiso sistémico (arteriosclerosis, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, etc.) y que el tratamiento periodontal puede mejorar el control de dichas condiciones médicas, esto supondría un cambio dramático en la práctica dental con importantes implicaciones terapéuticas y preventivas para un manejo adecuado de este tipo de pacientes, reforzándose la colaboración entre distintos especialistas, por ejemplo entre el periodoncista y el endocrinólogo en el caso de pacientes diabéticos.

Dentro de este contexto, la periodontitis pasaría entonces a ser enfocada como un problema de salud general, de forma que sólo el tratamiento combinado de ambas patologías podría resolver este círculo vicioso patogénico, en el que la DM favorece la progresión de la periodontitis y a su vez la periodontitis perjudica el control metabólico del paciente.

Por un lado, los médicos que tratan pacientes con DM deben conocer que la periodontitis puede ser una complicación no específica asociada a la DM, y por otro, los odontólogos debemos saber que los pacientes con DM presentan mayor riesgo de desarrollar una enfermedad periodontal o de que su progresión sea más severa cuando ya está presente.

El advenimiento de la Medicina Periodontal podría cambiar los objetivos tradicionales del tratamiento periodontal. Hasta el momento la justificación más importante para realizar el tratamiento periodontal es detener la progresión de la enfermedad periodontal con el objetivo de conservar y mantener la dentición.

El tratamiento periodontal actual tiene como principal propósito reducir o eliminar la presencia de patógenos en el periodonto infectado y eliminar los factores retentivos que conllevan colonización microbiana. Sin embargo, diversos autores plantean ya la necesidad de nuevos enfoques terapéuticos que podrían ser prometedores si se confirman las hipótesis que aquí se plantean.

En el futuro, podría existir una razón adicional para realizar el tratamiento periodontal, la de prevenir los efectos adversos de la enfermedad periodontal sobre la salud general.

VI. CONCLUSIONES

- 1.- La cicatrización periodontal a corto plazo tras realizar tratamiento periodontal no quirúrgico es similar en pacientes periodontales diabéticos Tipo 2 y no diabéticos.
- 2.- Completado dicho tratamiento, se muestra una evidente y significativa mejoría en la condición clínica periodontal para ambos grupos de estudio. Esta mejoría viene definida como: reducción del % de localizaciones con placa y sangrado, reducción del % de bolsas periodontales ≥ 4 mm, reducción de la PS, ganancia de inserción clínica y reducción de la movilidad dentaria.
- 3.- La presencia de diabetes mellitus, por tanto, no parece tener un efecto importante sobre el éxito de la terapia periodontal.
- 4.- El análisis del fluido gingival crevicular no revela ninguna diferencia significativa entre pacientes diabéticos y controles en la visita inicial. No se observan diferencias significativas entre ambos grupos en relación al cálculo de su volumen total ni a las concentraciones de las dos citoquinas que se analizan.
- 5.- Tanto los diabéticos como los controles responden al tratamiento con reducciones significativas de las tres variables bioquímicas evaluadas.
- 6.- La mejora de la condición periodontal en pacientes diabéticos Tipo 2 se acompaña de una mejora de su control glucémico.
- 7.- El tratamiento periodontal no quirúrgico consigue reducir el valor medio de HbA_{1C} en el grupo diabético (la reducción es significativa a los 6 meses).
- 8.- Los niveles de glucemia en ayunas también se reducen pero esta variable analítica hematológica presenta una mayor variabilidad.

VI. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN PARA PROYECTOS FUTUROS

Puesto que se está produciendo un aumento en la incidencia de DM en la población general, especialmente de la DM Tipo 2, es probable que en un futuro no lejano, los odontólogos en general, y los periodoncistas en particular, atendamos en nuestras consultas a un número mayor de pacientes diabéticos que demandan nuestros tratamientos dentales.

La investigación clínica sobre el tratamiento periodontal de pacientes diabéticos hace pensar en una nueva era para la comprensión de los efectos sistémicos de las periodontitis y el beneficio potencial que supone que dichas infecciones sean manejadas de forma adecuada en pacientes sistémicamente comprometidos.

La asociación entre periodontitis y DM es muy compleja y no está totalmente explicada. En la actualidad se tiene mucho conocimiento sobre esta relación, especialmente en los últimos cinco años, se han publicado importantes hallazgos en relación a la patogénesis de la periodontitis en individuos diabéticos y sobre el efecto que el tratamiento periodontal tiene sobre el control glucémico.

Sin embargo, a pesar de que ya se ha realizado un gran avance en este campo, todavía queda mucho trabajo por desarrollar para poder comprender las cuestiones pendientes aún de resolver.

Está claro que la enfermedad periodontal es una complicación clínica de la DM. No obstante, hay que aprender más sobre el desarrollo de la infección periodontal durante el transcurso crónico de la misma. Por ejemplo, no se ha determinado su desarrollo en la historia natural de la DM o cómo se relaciona la periodontitis con otras complicaciones asociadas a esta condición sistémica como son la retinopatía o la neuropatía. Se deben realizar estudios dirigidos a determinar si el desarrollo de una gingivitis o periodontitis en pacientes diabéticos representa un riesgo para desarrollar otras complicaciones.

Mientras que la profesión dental conoce bien la relación entre enfermedad periodontal y DM, el nivel de conocimiento de los profesionales de la Medicina y de los propios pacientes diabéticos no está claro. Tanto los médicos como los pacientes desconocen la verdadera relevancia de una infección periodontal.

En un informe recientemente publicado por la Asociación Americana de Diabetes, que contiene breves recomendaciones para los médicos sobre cuidados de pacientes con DM, se incluyen diversas recomendaciones. Éstas abarcan desde el manejo de la retinopatía o la neuropatía a la formación de niños diabéticos en campamentos o el etiquetado de productos alimenticios, pero el informe no proporciona ninguna información sobre los cuidados orales/periodontales habituales [*American Diabetes Association 2001b*]. De ahí, que debamos aumentar la comunicación entre odontólogos/periodoncistas y médicos/endocrinólogos para mejorar el manejo y la asistencia de este tipo de pacientes.

Debemos coordinar un plan terapéutico junto con el endocrinólogo para mejorar el manejo y la asistencia de los pacientes diabéticos, estableciendo una buena comunicación y relación entre especialistas (por ejemplo, aportándole información sobre los estudios recientes que evalúan la eficacia del tratamiento periodontal convencional en individuos diabéticos).

La periodontitis debe enfocarse como un problema de salud general. Sólo el tratamiento combinado de ambas patologías puede resolver este círculo vicioso patogénico, en el que la DM favorece la progresión de la periodontitis, y a su vez la periodontitis, perjudica el control metabólico del paciente.

Existen estudios que demuestran como un control glucémico estricto se asocia con un retraso en el desarrollo o una reducción de la progresión de complicaciones micro/macrovaskulares asociadas a DM. Estos estudios, pese a que no incluyen observaciones a nivel oral, sugieren que un control glucémico apropiado se podría asociar también con una mejor salud periodontal. Por tanto, sería útil monitorizar en nuestras consultas los niveles de HbA_{1C} en aquellos pacientes diabéticos con enfermedad periodontal como parte del tratamiento.

Se requiere más investigación para:

- Una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos comunes a ambos procesos (periodontitis y DM).

- Un mejor conocimiento de los mecanismos moleculares de interacción que posibilitan esta asociación entre periodontitis y DM, y aclarar las diferencias entre pacientes diabéticos Tipo 1 y Tipo 2.
- Aclarar el efecto del tratamiento periodontal sobre el control metabólico en diabéticos. Son necesarios más estudios de intervención, especialmente ensayos clínicos controlados randomizados que son los estudios experimentales más potentes.
- El establecimiento de protocolos de tratamiento periodontal que sean adecuados. Dar un nuevo enfoque terapéutico de forma adicional al control de la infección podría ser prometedor e implicaría la realización de ensayos clínicos que evalúen el uso de otros agentes. Por ejemplo, agentes antiinflamatorios que actúen a nivel de la respuesta inflamatoria, puesto que se ha demostrado que los diabéticos presentan un estado proinflamatorio; agentes que bloqueen receptores clave como los RAGEs; o el uso de pautas coadyuvantes para reducir los niveles de lípidos en plasma, puesto que se ha demostrado que los diabéticos presentan un estado de hiperlipidemia.

VII. BIBLIOGRAFÍA

- Ainamo J, Ainamo A, Uitto VJ. Rapid periodontal destruction in adult humans with poorly controlled diabetes. A report of two cases. *J Clin Periodontol* 1990;17:22-8
- Albandar JM, Rams TE. Risk factors for periodontitis in children and young persons. *Periodontology* 2000 2002;20:207-22
- Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53
- Aldridge JP, Lester V, Watts TLP, Collins A, Viberti G, Wilson RF. Single-blind studies of the effects of improved periodontal health on metabolic control in Type 1 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1995;22:271-75
- Alexander M, Damoulis P. The role of cytokines in the pathogenesis of periodontal disease. *Current Opinion in Periodontology* 1994;1:39-53
- Alley CS, Reinhardt RA, Maze CA, et al. HLA-D and T lymphocyte reactivity to specific periodontal pathogens in type 1 diabetic periodontitis. *J Periodontol* 1993;64:974-9
- Amaro Sánchez J, Sanz Alonso M. Diabetes y periodontitis: patogenia de una relación bidireccional. *Periodoncia* 2002;12(3):201-12
- American Academy of Periodontology. Diabetes and periodontal diseases: Position paper. *J Periodontol* 1996a;67:166-76
- American Academy of Periodontology. Systemic antibiotics in Periodontics: Position paper. *J Periodontol* 1996b;67:831-8
- American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997a;20:1183-97
- American Diabetes Association. Position statement. Implications of the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 1997b;20(Suppl 20):S62-4
- American Diabetes Association. Nutrition recommendations and principles for people with Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998a;21(Suppl 1):S32-S35
- American Diabetes Association. Diabetes mellitus and exercise. *Diabetes Care* 1998b;21(Suppl 1):S40-S44
- American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001a;24:S5-20
- American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2001. *Diabetes Care* 2001b;24(Suppl 1):S1-S133

- Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4:1-6
- Axelsson P, Lindhe J. Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. *J Clin Periodontol* 1978;5:133-51
- Axelsson P, Lindhe J. The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1981;8:281-94
- Basic M, Plancak D, Granic M. CPITN assessment of periodontal disease in diabetic patients. *J Periodontol* 1988;59:816-22
- Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy (I). Moderately advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* 1981;8:57-72
- Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy (II): Severely advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* 1984a;11:63-76
- Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy (III): Single versus repeated instrumentation. *J Clin Periodontol* 1984b;11:114-24
- Bagán JV, Milian M, Peñarrocha M, Jiménez Y. A clinical study of 205 patients with oral lichen planus. *J Oral Maxillofac Surg* 1992;50:116-8
- Bartolucci EG, Parks RB. Accelerated periodontal breakdown in uncontrolled diabetes. Pathogenesis and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1981;52:387-90
- Bay I, Ainamo J, Gad T. The response of young diabetics to periodontal treatment. *J Periodontol* 1974;45:806-8
- Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991;40:405-12
- Beck JD, García R, Heiss G, et al. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996;67:1123-37
- Birkedal-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodont Res* 1993;28:500-10
- Bissada NF, Manouchehr-Pour M, Haddow M, Spagnuolo PJ. Neutrophil functional activity in juvenile and adult onset diabetic patients with mild and severe periodontitis. *J Periodont Res* 1982;17:500-2
- Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care* 1992;15:1835-43
- Brownlee M. Glycation and diabetic complications. *Diabetes* 1994;43:836-41

- Buse JB. Overview of current therapeutic options in Type 2 diabetes. Rationale for combining oral agents with insulin therapy. *Diabetes Care* 1999;22(Suppl 3):C65-C7
- Carranza FA, Newman MG. *Periodontología clínica*. Ed. McGraw-Hill Interamericana, 1997:111-9
- Champagne C, Buchanan W, Reddy M, Preisser JS, Beck JD, Offenbacher S. Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontol 2000* 2003;31:167-80
- Charles MA, Fontboune A, Thibult N, et al. Risk factors for NIDDM in white population: Paris Prospective Study. *Diabetes* 1991;40:796-9
- Christgau M, Palitzsch K-D, Schmalz G, Kreiner U, Frenzel S. Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus; clinical, microbiological, and immunologic results. *J Clin Periodontol* 1998;25:112-24
- Cianciola LJ, Park BH, Bruck E, Mosovitch L, Genco RJ. Prevalence of periodontal disease in insulin-dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes). *J Am Dent Assoc* 1982;104:635-60
- Clark CM, Lee DA. Prevention and treatment of the complications of diabetes. *N Engl J Med* 1995;332:1210-7
- Cohen DW, Friedman LA, Shapiro J, Clayton K, Franklin S. Diabetes mellitus and periodontal disease: two-year longitudinal observation. Part I. *J Periodontol* 1970;41:709-12
- Collin H-L, Uusitupa M, Niskanen L, et al. Periodontal findings in elderly patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1998;69:962-6
- Costerton JW, Lewandowski Z, DeBeer D, et al. Biofilms, the customized microniche. *J Bacteriol* 1994;176:2137-42
- Cutler CH, Eke P, Arnold RR, Van Dyke TE. Defective neutrophil function in an insulin-dependent diabetes mellitus patient. A case report. *J Periodontol* 1991;62:394-401
- Cutler CW, Machen RL, Jotwani R, Iacopino AM. Heightened gingival inflammation and attachment loss in type 2 diabetics with hyperlipidemia. *J Periodontol* 1999a;70:1313-21
- Cutler CW, Shinedling EA, Nunn M, et al. Association between periodontitis and hyperlipidemia: Cause or effect? *J Periodontol* 1999b;70:1429-34
- Darveau RP, Tanner A, Page RC. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol 2000* 1997;14:12-32

- De Castro del Pozo S. Manual de Patología General: etiología, fisiopatología, semiología y síndromes. 4ª edición. Ed. Masson-Salvat, 1992:407-16
- De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14(3):173-94
- De Fronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetología* 1992;35:389-97
- De Pomerai V, Dargent-Pare C, Robert J. Periodontal status in insulin-dependent diabetics adolescents. *J Clin Periodontol* 1992;19:628-32
- Dolan TA, Gilbert GH, Ringelberg ML, et al. Behavioral risk indicators of attachment loss in adult Floridians. *J Clin Periodontol* 1997;24:223-32
- Donahue RP, Tiejian W. Insulin resistance and periodontal disease: an epidemiologic overview of research needs and future directions. *Ann Periodontol* 2001;6(1):119-24
- Doxey D, Cutler C, Iacopino A. Diabetes prevents periodontitis-induced increases in gingival platelet derived growth factor-B and interleukin 1-Beta in a rat model. *J Periodontol* 1998;69:113-9
- Ebersole JL, Cappelli D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol* 2000 2000;23:19-49
- Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1991;62:123-31
- Engvall E, Perlmann P. Enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA). Quantitative assay for immunoglobulin G. *Immunochemistry* 1971;8:871-4.
- Feinglos MN, Bethel MA. Oral agent therapy in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(Suppl 3):C61-C64
- Feingold KR, Grunfeld C. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. *Diabetes* 1992;41(Suppl.2):97-101
- Ficara AJ, Levin MP, Grower MF, Kramer GD. A comparison of the glucose and protein content of gingival fluid from diabetics and non-diabetics. *J Periodont Res* 1975;10:171-5
- Firatli E. The relationship between clinical periodontal status and insulin-dependent diabetes mellitus. Results alter 5 years. *J Periodontol* 1997;68:136-40
- Frantzis TG, Reeve CM, Brown AL. The ultrastructure of capillary basement membranes in the attached gingiva of diabetic and non-diabetic patients with periodontal disease. *J Periodontol* 1971;42:406-11

-
- Frías J, Alsina M. Temas de revisión. Nuevas perspectivas en biofilms dentales. *Periodoncia* 2001;11(1):23-32
 - Frohlich M, Imhof A, Berg G, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2000;23:1835-9
 - Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1108-12
 - Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of interleukin-1 β , -8, -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol* 2000;71:1535-45
 - García R, Henshaw M, Krall E. Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontol* 2000 2001;25:21-36
 - Garrison SW, Nichols FC. LPS-elicited secretory responses in monocytes: altered release of PGE₂ but not IL-1 β in patients with adult periodontitis. *J Periodont Res* 1989;24:88-95
 - Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol* 2000 1997;14:112-43
 - Genco RJ, Löe H. The role of systemic conditions and disorders in periodontal disease. *Periodontol* 2000 1993;2:98-116
 - Genco R. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol* 1996;67:1041-9
 - Glavind L, Lund B, Löe H. The relationship between periodontal state, diabetes duration, insulin dosage and retinal changes. *J Periodontol* 1968;39:341-7
 - Glickman I. *Clinical Periodontology*. 1st ed. Philadelphia, WB Saunders, 1953.
 - Golub LM, Garant PR, Ramamurthy NS. Inflammatory changes in gingival collagen in the alloxan-diabetic rat. *J Periodont Res* 1977;12:402-18
 - Golub LM, Schneir M, Ramamurthy NS. Enhanced collagenase activity in diabetic rat gingiva: in vitro and in vivo evidence. *J Dent Res* 1978;57:520-5
 - Golub LM, Lee HM, Lehrer G, et al. Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes. Preliminary observations and a proposed new mechanism of action. *J Periodont Res* 1983;18:516-26

- Golub LM, Sorsa T, Lee HM, et al. Doxycycline inhibits neutrophil (PMN) type matrix metalloproteinases in human adult periodontitis gingiva. *J Clin Periodontol* 1995;22:100-9
- Goteiner D. Glycohemoglobin: a new test for the evaluation of the diabetic patient and its clinical importance. *J Am Dent Assoc* 1981;102:57-8
- Goteiner D, Vogel R, Deasy M, Goteiner C. Periodontal and caries experience in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc* 1986;113:277-9
- Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 2003;74:391-401
- Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol* 2000 2003;31:32-42
- Grossi S, Zambon J, Ho A, et al. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 1994;65:260-7
- Grossi SG, Genco RJ, Machtei E et al. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol* 1995;66:23-9
- Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Zambon JJ, Cummins D, Genco RJ. Response to periodontal therapy in diabetics and smokers. *J Periodontol* 1996;67:1094-102
- Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, et al. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J Periodontol* 1997;68:713-9
- Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol* 1998;3:51-61
- Grossi SG, Ho AW. Obesity, insulin resistance and periodontal disease. *J Dent Res* 2000;79(Spec. Issue):625(Abstr. 3854)
- Grossi SG. Treatment of periodontal disease and control of diabetes: an assessment of the evidence and need for future research. *Ann Periodontol* 2001;6(1):138-45
- Gustke CJ. Treatment of periodontitis in the diabetic patient. A critical review. *J Clin Periodontol* 1999;26:133-7
- Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiologic agents of destructive periodontal disease. *Periodontol* 2000 1994;5:78-111
- Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 2000;71:1554-60
- Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knuiman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 years before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992;15:815-9

- Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucosa, and impaired glucosa tolerance in U.S. adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998;21:518-24
- Hart TC, Kornman KS. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000 1997;14:202-15
- Hagiwara S, Ogaawara Y, Tanaka A. Effect of non-surgical periodontal therapy on diabetic metabolic control. *J Dent Res* 2002;81(Spec. Issue):206(Abstr.1551)
- Heasman PA, Collins JG, Offenbacher S. Changes in crevicular fluid levels of interleukin-1 β , leukotriene B₄, prostaglandin E₂, thromboxane B₂, and tumor necrosis factor α in experimental gingivitis in humans. *J Periodont Res* 1993;28:241-7
- Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldán S. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2002;29(suppl.3):136-59
- Higgins PJ, Bunn HF. Kinetic analysis of the nonenzymatic glycosylation of hemoglobin. *J Biol Chem* 1981;256:5204-8
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91
- Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF- α induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107:119-25
- Hugoson A, Thorstensson H, Falk H, Kuylensstierna J. Periodontal conditions in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 1989;16:215-23
- Hunt RJ. Percent agreement, Pearson's correlation, and kappa as measures of inter-examiner reliability. *J Dent Res* 1986;65:128-30.
- Hunter W. The role of sepsis and antisepsis in medicine. *Lancet* 1911;Jan.14:79-86
- Iacopino AM, Cutler CW. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: Recent concepts involving serum lipids. *J Periodontol* 2000;71:1375-84
- Iacopino A. Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation. *Ann Periodontol* 2001;6(1):125-37
- Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, et al. The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating TNF- α and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol* 2001;72:774-8
- Jara A. *Endocrinología*. Ed. Médica Panamericana, 2001:441-51

- Kahn CR. Causes of insulin resistance. *Diabetes* 1995;373:384-5
- Kahn CR, Vincent D, Doria A. Genetics of non-insulin-dependent (type-II) diabetes mellitus. *Ann Rev Med* 1996;47:509-31
- Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil K, Molvar MP, Dyer JK. Long-term evaluation of periodontal therapy: I. Response to 4 therapeutic modalities. *J Periodontol* 1996;67:93-102
- Karjalainen K, Knuuttila M, von Dickhoff K. Association of the severity of periodontal disease with organ complications in type 1 diabetic patients. *J Periodontol* 1994;65:1067-72
- King H, Rowers M, WHO and hoc Diabetes Reporting Group. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and IGT in adults. *Diabetes Care* 1993;16:157-77
- Knowler WC, Pettitt DJ, Savage PJ, Bennett PH. Diabetes incidence in Pima Indians: Contributions of obesity and parental diabetes. *Am J Epidemiol* 1981;113:144-56
- Ko G, Chan J, Yeung V, Chow CC, et al. Combined use of a fasting plasma glucose concentration and HbA_{1C} or fructosamine predicts the likelihood of having diabetes in high-risk subjects. *Diabetes Care* 1998;21(8):1221-5
- Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000* 1997;14:33-53
- Lalla E, Lamster IB, Schmidt AM. Enhanced interaction of advanced glycation end-products with their cellular receptor RAGE: implications for the pathogenesis of accelerated periodontal disease in diabetes. *Ann Periodontol* 1998a;3:13-9
- Lalla E, Lamster I, Feit M, Huang L, Schmidt AM. A murine model of accelerated periodontal disease in diabetes. *J Periodont Res* 1998b;33:387-99
- Lalla E, Lamster IB, Drury S, Fu C, Schmidt AM. Hyperglycemia, glycoxidation and receptor for advanced glycation endproducts: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis. *Periodontol 2000* 2000a;23:50-62
- Lalla E, Lamster IB, Feit M, et al. Blockade of RAGE suppresses periodontitis-associated bone loss in diabetic mice. *J Clin Invest* 2000b;105:1117-24
- Lalla E, Lamster I, Stern D, Schmidt AM. Receptor for advanced glycation end products, inflammation, and accelerated periodontal disease in diabetes: mechanisms and insights into therapeutic modalities. *Ann Periodontol* 2001;6(1):113-8

- Lamster IB, Lalla E. Periodontal disease and diabetes mellitus: discussion, conclusions and recommendations. *Ann Periodontol* 2001;6(1):146-9
- Lester E. The clinical value of glycated hemoglobin and glycated plasma proteins. *Ann Clin Biochem* 1989;26:213-9
- Lindhe J, Hamp SE, Löe H. Plaque induced periodontal disease in beagle dogs. A 4-year clinical, roentgenographical and histometrical study. *J Periodont Res* 1975;10:243-55
- Lindhe J, Westfelt E, Nyman S, Socransky SS, Heijl L, Bratthall G. Healing following surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. A clinical study. *J Clin Periodontol* 1982;9:115-28
- Lindhe J, Westfelt E, Nyman S, Socransky SS, Haffajee AD. Long-term effect of surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1984;11:448-58
- Listgarten MA, Ricker FH Jr, Laster L, Shapiro J, Cohen DW. Vascular basement lamina thickness in the normal and inflamed gingiva of diabetics and nondiabetics. *J Periodontol* 1974;45:676-84
- Löe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 1965a;36:177-87
- Löe H, Holm-Pedersen P. Absence and presence of fluid from normal and inflamed gingivae. *Periodontics* 1965b;3:171-77
- Löe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:329-34
- Lõesche W, Karapetow F, Pohl A, Pohl C, Kocher T. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2000;27:537-41
- Lowenguth RA, Greenstein G. Clinical and microbiological response to nonsurgical mechanical periodontal therapy. *Periodontol 2000* 1995;9:14-22
- Manouchehr-Pour M, Spagnuolo PJ, Rodman HM, Bissada NF. Comparison of neutrophil chemotactic response in diabetic patients with mild and severe periodontal disease. *J Periodontol* 1981a;52:410-5
- Manouchehr-Pour M, Spagnuolo PJ, Bissada NF. Impaired neutrophil chemotaxis in diabetic patients with severe periodontitis. *J Dent Res* 1981b;60:729-30
- Marhoffer W, Stein M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care* 1992;15:256-60

- Martin BC, Warram JH, Krolewki AS, et al. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992;340:925-9
- Masada MP, Persson R, Kenney JS, Lee SW, Page RC, Allison AC. Measurement of interleukin-1 α and -1 β in gingival crevicular fluid: Implications for the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodont Res* 1990;25:156-63
- Mattson JS, Cerutis R. Diabetes mellitus. A review of the Literature and Dental implications. *Compend Contin Educ Dent* 2001;22:757-72
- McCance DR, Hanson RL, Charles MA, et al. Comparison of tests for glycated hemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *Br Med J* 1994;308:1323-8
- McCarthy MI, Froguel P, Timan GA. The genetics of non-insulin-dependent diabetes mellitus: tools and aims. *Diabetologia* 1994;37:959-68
- McMullen JA, Van Dyke TE, Horoszewicz HU, Genco RJ. Neutrophil chemotaxis in individuals with advanced periodontal disease and a genetic predisposition to diabetes mellitus. *J Periodontol* 1981;52:167-73
- Mealey BL. Periodontal implications: Medically Compromised Patients. *Ann Periodontol* 1996;1:256-321
- Mealey BL. Impact of advances in diabetes care on dental treatment of the diabetic patient. *Compendium Contin Educ Dent* 1998;19:41-58
- Mealey BL. Position paper of the American Academy of Periodontology: diabetes and periodontal diseases. *J Periodontol* 1999a;70:935-49
- Mealey BL. Influence of periodontal infections on systemic health. *Periodontol* 2000 1999b;21:197-209
- Mealey BL. Diabetes and periodontal disease: two sides of a coin. *Compend Contin Educ Dent* 2000;21:943-54
- Miles PDG, Romeo OM, Higo K, Cohen A, Rafaat K, Olefsky JM. TNF- α induced insulin resistance in vivo and its prevention by troglitazone. *Diabetes* 1997;46:1678-83
- Miller LS, Manwell MA, Newbold D, et al. The relationship between reduction in periodontal inflammation and diabetes control: A report of 9 cases. *J Periodontol* 1992;63:843-8
- Moore WEC, Moore LVH. The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol* 2000 1994;5:66-77

- Morrison EC, Ramfjord SP, Hill RW. Short-term effects of initial, nonsurgical periodontal treatment (hygienic phase). *J Clin Periodontol* 1980;7:199-211
- Morton AA, Williams RW, Watts TLP. Initial study of periodontal status in non-insulin-dependent diabetics in Mauritius. *J Dent* 1995;23:343-5
- Mowat AG, Baum J. Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1971;284:621
- Najera MP, Al-Hashimi I, Plemons JM, et al. Prevalence of periodontal disease in patients with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:453-7
- Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N Engl J Med* 1984;310:341-6
- Nathan DM. Hemoglobin A_{1C}, infatuation or the real thing? *N Engl J Med* 1990;323:1062-4
- Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328:1676-85
- National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-57
- Neeper M, Schmidt AM, Brett J, et al. Cloning and expression of RAGE: a cell surface receptor for AGE_s. *J Biol Chem* 1992;267:14998-15004
- Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, et al. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care* 1990;13:836-40
- Nishimura F, Terranova V, Foo H, Kurihara M, Kurihara H, Murayama Y. Glucose-mediated alteration of cellular function in human periodontal ligament cell. *J Dent Res* 1996;75:1664-71
- Nishimura F, Takahashi K, Kurihara M, et al. Periodontal disease as a complication of diabetes mellitus. *Ann Periodontol* 1998;3:20-9
- Nishimura F, Murayama Y. Periodontal inflammation and insulin resistance. Lessons from obesity. *J Dent Res* 2001;80(8):1690-4
- Nishimura F, Iwamoto Y, Mineshiba J, Shimizu A, Soga Y, Murayama Y. Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor- α in a 2-way relationship. *J Periodontol* 2003;74:97-102
- Novaes AB Jr., Gutierrez FG, Novaes AB. Periodontal disease progression in Type II non-insulin-dependent diabetes mellitus patients (NIDDM). Part I- Probing pocket depth and clinical attachment. *Braz Dent* 1996;7:65-73

- Nyman S, Rosling B, Lindhe J. Effect of professional tooth cleaning on healing after periodontal surgery. *J Clin Periodontol* 1975;2:80-6
- Nyman S, Lindhe J. A longitudinal study of combined periodontal and prosthetic treatment of patients with advanced periodontal disease. *J Periodontol* 1979;4:163-9
- Offenbacher S, Heasman PA, Collins JG. Modulation of host PGE₂ secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J Periodontol* 1993;64:432-44
- Offenbacher S. 1996 World Workshop in Clinical Periodontics. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996a;1:821-78
- Offenbacher S, Katz V, Fertik G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996b;67:1103-13
- Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-17
- Oliver RC, Tervonen T. Diabetes, a risk factor for periodontitis in adults? *J Periodontol* 1994;65:530-8
- Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodont Res* 1991;26:230-42
- Page RC, Beck JD. Risk assessment for periodontal diseases. *Int Dent J* 1997a;47:61-7
- Page RC, Kornman KS. Pathogenesis of periodontitis. An introduction. *Periodontol* 2000 1997b;14:9-11
- Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis. Summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol* 2000 1997c;14:216-48
- Page RC. Pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol* 1998;3:108-20
- Papapanou PN. 1996 World Workshop in Clinical Periodontics. Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol* 1996;1:1-36
- Philström BL. Measurement of attachment level in clinical trials: probing methods. *J Periodontol* 1992;63:1072-7
- Piche JE, Swan RH, Hallmon WW. The glycosylated hemoglobin assay for diabetes: Its value to the periodontist. *J Periodontol* 1989;60:640-2

- Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998;41:1241-8
- Prabhu A, Michalowicz BS, Mathur A. Detection of local and systemic cytokines in adult periodontitis. *J Periodontol* 1996;67:515-22
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286(3):327-34
- Preber H, Bergström J. The effect of non-surgical treatment on periodontal pockets in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 1986;13:319-23
- Ramamurthy NS, Golub LM. Diabetes increases collagenase activity in extracts of rat gingiva and skin. *J Periodont Res* 1983;18:23-30
- Rayfield EJ, Ault MJ, Keusch GT, Brothers MJ, Nechemias C, Smith H. Infection and diabetes: the case for glucose control. *Am J Med* 1982;72:439-50
- Rees TD. The diabetic dental patient. *Dent Clin North Am* 1994;38:447-63
- Rees TD. Periodontal management of the patient with diabetes mellitus. *Periodontol* 2000 2000;23:63-72
- Rifkin BR, Vernillo A, Golub LM. Blocking periodontal disease progression by inhibiting tissue-destructive enzymes: a potential therapeutic role for tetracyclines and their chemically-modified analogs. *J Periodontol* 1993;64(suppl):819-27
- Robison WG Jr, Kador PF, Kinoshita JH. Retinal capillaries: Basement membrane thickening by galactosemia prevented with aldose reductase inhibitor. *Science* 1983;221:1177-9
- Rodrigues D, Taba M, Novaes A, Souza S, Grisi M. Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol* 2003;74:1361-7
- Rose H. The relationship of hyperglycemia to periodontal disease. *J Periodontol* 1973;44:303-8
- Rosenthal I, Abrams H, Kopczyk R. The relationship of inflammatory periodontal disease to diabetic status in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Clin Periodontol* 1988;15:425-9
- Ryan ME, Ramamurthy NS, Golub LM. Six CMT's modulate MMPs and non-enzymatic glycosilation in diabetics rats. *J Dent Res* 1995;74(Spec.Issue):138(Abstr.1010)
- Ryan ME, Ramamurthy NS, Golub LM. Matrix metalloproteinases and their inhibition in periodontal treatment. *Curr Opin Periodontol* 1996;3:85-96

- Ryan ME, Golub LM. Modulation of matrix metalloproteinase activities in periodontitis as a treatment strategy. *Periodontol 2000* 2000;24:226-38
- Rylander H, Ramberg P, Blome G, Lindhe J. Prevalence of periodontal disease in young diabetics. *J Clin Periodontol* 1986;14:38-43
- Safkan-Seppälä B, Ainamo J. Periodontal conditions in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1992;19:24-9
- Salvi GE, Collins JG, Yalda B, Arnold RR, Lang NP, Offenbacher S. Monocytic TNF α secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1997a;24:8-16
- Salvi GE, Yalda B, Collins JG, et al. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Periodontol* 1997b;68:127-35
- Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000* 1997c;14:173-201
- Salvi GE, Beck JD, Offenbacher S. PGE $_2$, IL-1 β , and TNF- α responses in diabetics as modifiers of periodontal disease expression. *Ann Periodontol* 1998;3:40-50
- Sammalkorpi K. Glucose intolerance in acute infections. *J Intern Med* 1989;225:15-9
- Sandberg GE, Sundberg HE, Fjellstrom CA, Wikblad KF. Type 2 diabetes and oral health. A comparison between diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;50:27-34
- Sanz M, Herrera D. Asociación entre enfermedades periodontales y enfermedades sistémicas ¿existe la Medicina Periodontal? *RCOE* 2001;6(6):659-68
- Sasaki T, Ramamurthy NS, Yu Z, Golub LM. Tetracycline administration increases protein (presumably procollagen) synthesis and secretion in periodontal ligament fibroblasts of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Periodont Res* 1992;27:631-9
- Sastrowijoto SH, Hillemanns P, van Steenberghe TJM, Abraham-Inpijn L, De Graaf J. Periodontal condition and microbiology of healthy and diseased periodontal pockets in type 1 diabetes mellitus patients. *J Clin Periodontol* 1989;16:316-22
- Sbordone L, Ramaglia L, Barone A, Ciaglia RN, Iacono VJ. Periodontal status and subgingival microbiota of insulin-dependent juvenile diabetics: a 3-year longitudinal study. *J Periodontol* 1998;69:120-8
- Scannapieco FA. Position paper of the American Academy of Periodontology: periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases. *J Periodontol* 1998;69:841-50

- Scannapieco FA, Genco RJ. Association of periodontal infections with atherosclerotic and pulmonary diseases. J Periodont Res 1999;34:340-5
- Schmidt AM, Weidman E, Lalla E, et al. Advanced glycation end products (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: a potential disease associated with diabetes. J Periodontol Res 1996;31:508-15
- Schneir ML, Ramamurthy NS, Golub LM. Extensive degradation of recently synthesized collagen in gingival of normal and streptozotocin-induced diabetic rats. J Dent Res 1984;63:23-7
- Schroeder HE, Listgarten MA. The gingival tissues: the architecture of periodontal protection. Periodontol 2000 1997;13:91-120
- Seppälä B, Seppälä M, Ainamo J. A longitudinal study on insulin-dependent diabetes mellitus and periodontal disease. J Clin Periodontol 1993;20:161-5
- Seppälä B, Ainamo J. A site-by-site follow-up study on the effect of controlled versus poorly controlled insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Periodontol 1994;21:161-5
- Seppälä B, Sorsa T, Ainamo J. Morphometric analysis of cellular and vascular changes in gingival connective tissue in long-term insulin-dependent diabetes. J Periodontol 1997;68:1237-45
- Sharon A, Ben-Aryeh H, Itzhak B, Yoram K, Szargel R, Gutman D. Salivary composition in diabetic patients. J Oral Med 1985;40:23-6
- Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ, Genco RJ. Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. J Am Dent Assoc 1990;121:532-6
- Silvestre FJ. El paciente médicamente comprometido en la Clínica Dental. Ed. Laboratorios Kin, 2002: 109-20
- Slots J, Ting M. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in human periodontal disease: occurrence and treatment. Periodontol 2000 1999;20:82-121
- Smith GT, Greenbaum CJ, Johnson BD, Persson GR. Short-term responses to periodontal therapy in insulin-dependent diabetic patients. J Periodontol 1996;67:794-802
- Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: Current concepts. J Periodontol 1992;63:322-31
- Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent Jr. RL. Microbial complexes in subgingival plaque. J Clin Periodontol 1998;25:134-44

- Sorsa T, Ingman T, Suomalainen K, et al. Cellular source and tetracycline-inhibition of gingival crevicular fluid collagenase of patients with labile diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1992;19:146-9
- Soskolne WA. Epidemiological and clinical aspects of periodontal diseases in diabetics. *Ann Periodontol* 1998;3:3-12
- Soskolne A, Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: An overview. *Ann Periodontol* 2001;6(1):91-8
- Stashenko P, Fujiyoshi P, Obernesser MS, Probst L, Haffajee AD, Socransky SS. Levels of interleukin-1 β in tissue from sites of active periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1991;18:548-54
- Stewart JE, Wager KA, Friedlander AH, Zadeh HH. The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2001;28:306-10
- Tamayo-Marco B, Faure E, Roche MJ, et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragón, Spain. *Diabetes Care* 1997;20:534-6
- Taylor GW, Burt BA, Becker MP, et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1996;67:1085-93
- Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M. Glycemic control and alveolar bone loss progression in Type 2 diabetes. *Ann Periodontol* 1998a;3:30-9
- Taylor GW, Burt BA, Becker MP, et al. Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. *J Periodontol* 1998b;69:76-83
- Taylor GW. Periodontal treatment and its effects on glycemic control: A review of the evidence. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87:311-6
- Taylor G. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol* 2001;6(1):99-112
- Tenovou J, Alanen P, Larjava H, Viikari J, Lehtonen O-P. Oral health of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Scan J Dent Res* 1986;94:338-46
- Tervonen T, Knuuttila M. Relation of diabetes control to periodontal pocketing and alveolar bone level. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1986;61:346-9
- Tervonen T, Knuuttila M, Pohjamo L, Nurkkala H. Immediate response to non-surgical periodontal treatment in subjects with diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1991;18:65-8

- Tervonen T, Oliver RC. Long-term control of diabetes mellitus and periodontitis. J Clin Periodontol 1993;20:431-5
- Tervonen T, Karjalainen K. Periodontal disease related to diabetic status. A pilot study of the response to periodontal therapy in Type 1 diabetes. J Clin Periodontol 1997;24:505-10
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86
- Thorstensson H, Hugoson A. Periodontal disease experience in adult long-duration insulin-dependent diabetics. J Clin Periodontol 1993;20:352-8
- Thorstensson H, Kuylensstierna J, Hugoson A. Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. J Clin Periodontol 1996;23:194-202
- Uitto VJ. Gingival crevice fluid- an introduction. Periodontol 2000 2003;31:9-11
- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with Type 2 diabetes. Lancet 1998a;352:837-53
- UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with Type 2 diabetes. Lancet 1998b;352:854-65
- Unal T, Firatli E, Sivas A, Meric H, Oz H. Fructosamine as a possible monitoring parameter in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients with periodontal disease. J Periodontol 1993;64:191-4
- van Weemen BK, Schuurs A. Immunoassay using antigen enzyme conjugates. FEBS Lett 1971;15:232-6.
- van Winkelhoff AJ, Slots J. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in non-oral infections. Periodontol 2000 1999;20:122-35
- Westfelt E, Rylander H, Blohme G, Jonasson P, Lindhe J. The effect of periodontal therapy in diabetics. Results after 5 years. J Clin Periodontol 1996;23:92-100
- Willershauschen-Zonchen B, Lemmen C, Hamm G. Influence of high glucose concentrations on glycosaminoglycan and collagen synthesis in cultured human gingival fibroblasts. J Clin Periodontol 1991;18:190-5
- Williams R, Mahan C. Periodontal disease and diabetes in young adults. JAMA 1960;172:776-8

- Winkler G, Salamon F, Salamon D, Speer G, Simon K, Cseh K. Elevated serum tumour necrosis factor-alpha levels can contribute to the insulin resistance in type II (non-insulin-dependent) diabetes and in obesity. *Diabetologia* 1998;41:860-1
- Wolf J. Dental and periodontal conditions in diabetes mellitus: a clinical and radiographic study. *Proc Finn Dent Soc* 1977(4-6 Suppl):1-56
- World Health Organization: Diabetes mellitus: Report of WHO Study Group. Geneva, World Health Organization, 1985 (Tech. rep. Ser., n° 727)
- Wright TL, Ellen RP, Lacroix JM, et al. Effects of metronidazole on *Porphyromonas gingivalis* biofilms. *J Periodont Res* 1997;32:473-7
- Yalda B, Offenbacher S, Collins JG. Diabetes as a modifier of periodontal disease expression. *Periodontol* 2000 1994;6:37-49
- Yki-Jarvinen H, Sammalkorpi K, Koivisto VA, Nikkila EA. Severity, duration and mechanism of insulin resistance during acute infections. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:317-23
- Zambon JJ, Reynolds H, Fisher JG, Shlossman M, Dunford R, Genco RJ. Microbiological and immunological studies of adult periodontitis in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1988;59:23-31

VIII. ABREVIATURAS

- **A.a.:** bacteria *Actinobacillus actinomycetemcomitans*
- **AAP (American Academy of Periodontology):** Academia Americana de Periodoncia
- **ACTH (AdrenoCorticoTropic Hormon):** hormona pituitaria adrenocorticotrópica
- **ADN (o DNA):** ácido desoxirribonucleico
- **AGEs (Advanced Glycation End products):** productos finales de glicosilación (glicación) avanzada
- **ARN_m (o m-RNA):** ácido ribonucleico mensajero
- **ATP (Adenosine TriPhosphate):** nucleótido adenosintrifosfato (desempeña una importante función en el metabolismo molecular y particularmente en el ciclo de Krebs)
- **cél:** célula
- **CHX:** clorhexidina
- **dL:** decilitro
- **DM:** diabetes mellitus
- **Dr:** doctor
- **ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay):** técnica de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas
- **ES:** estadísticamente significativo
- **FFA (Free Fatty Acids):** ácidos grasos libres
- **FGC:** fluido gingival crevicular
- **Fig:** figura
- **GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1):** hormona pancreática que comparte gran analogía con otra hormona pancreática, el glucagón
- **GLUT (Glucose Transporter):** molécula transportadora de glucosa
- **gr:** gramo
- **Hb:** hemoglobina
- **HbA_{1C}:** fracción _{1C} de la hemoglobina A glicosilada
- **HDL (High Density Lipoprotein):** lipoproteína de alta densidad
- **HPLC (High Performance Liquid Chromatography):** método de cromatografía líquida de alta resolución (se utiliza para determinar del valor de la HbA_{1C})
- **H₂O:** agua
- **ICAM (InterCellular Adhesion Molecule):** molécula de adhesión intercelular

- **IDDM (Insulin-Dependent Diabetes Mellitus):** diabetes mellitus insulino-dependiente
- **IG :** índice gingival
- **IGF (Insulin-like Growth Factor):** factor de crecimiento insulínico
- **IHO:** instrucciones de higiene oral
- **IL-1 β (Interleukin 1beta):** citoquina ó interleuquina 1-beta
- **IL-6 (Interleukin 6):** citoquina ó interleuquina 6
- **IL-8 (Interleukin 8):** citoquina ó interleuquina 8
- **IRS (Insulin Receptor Substrate):** proteínas sustrato intracelulares del receptor de la insulina
- **kcal:** kilocaloría
- **kg:** kilogramo
- **LDL (Low Density Lipoprotein):** lipoproteína de baja densidad
- **LPS (Lipopolysaccharides):** lipopolisacáridos
- **MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1):** quimioquina liberada fundamentalmente por células NK, progenitores hematopoyéticos, monocitos, linfocitos T de memoria y basófilos
- **mg:** miligramo
- **MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness):** es un tipo específico de diabetes de base genética que acostumbra asociarse a la sordera y aparece como consecuencia de mutaciones que afectan al ADN mitocondrial
- **min:** minuto
- **mm:** milímetro
- **MMPs (Matrix Metallo-Proteinases):** metaloproteinasas de la matriz
- **M Φ ⁺:** rasgo fenotípico de monocitos hiperinflamatorios
- **MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young):** bajo este término se denominan los tipos específicos de diabetes de base genética con una transmisión autosómica dominante y de desarrollo juvenil.
- **mU:** miliunidades
- **NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey):** tercer estudio sobre Salud Nacional y Examen Nutricional
- **NI:** nivel clínico de inserción periodontal

- **NIDDK (National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases):** Instituto Nacional de Diabetes, de Enfermedades Digestivas y del Riñón
- **NIDDM (Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus):** diabetes mellitus no insulino-dependiente
- **O₂:** oxígeno
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **pág.:** página
- **P.g.:** bacteria *Porphyromonas gingivalis*
- **PGEs :** prostaglandinas
- **pg/μL:** picogramo/microlitro
- **PI:** pérdida clínica de inserción periodontal
- **PMNs (Polymorphonuclear leukocytes):** leucocitos polimorfonucleares o neutrófilos
- **PS:** profundidad de sondaje
- **RAGE (Receptor for Advanced Glycation End products):** receptor celular de superficie específico con alta afinidad por los AGEs
- **RI:** estado de resistencia tisular a la acción de la hormona insulina
- **r.p.m:** revoluciones por minuto
- **RyA:** raspado y alisado radicular
- **SD (standard deviation):** desviación estándar o típica
- **SE (standard error):** error estándar de la media
- **T.f.:** bacteria *Tannerella forsythensis* (antes denominada *Bacteroides forshytus*)
- **TGF-β:** factor beta transformador del crecimiento
- **TIMP (Tissue Inhibitor of Metalloproteinases):** inhibidores específicos de la actividad de las metaloproteinasas de la matriz
- **TNF-α (Tumor Necrosis Factor):** factor de necrosis tumoral alfa
- **TRG (Triglycerides):** triglicéridos
- **μL:** microlitro
- **VCAM (Vascular-Cell Adhesion Molecule):** molécula de adhesión celular vascular
- **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana
- **VLDL (Very Low Density Lipoprotein):** lipoproteína de muy baja densidad